Lane Medical Library

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Vorstand: Professor Dr. A. Schittenhelm

STANFORD UNIVERSITY
JUN
1
1939
LIBRARY

Zusammenhänge zwischen dem intermediären Kohlehydrat- und dem Kreatinstoffwechsel und deren Beeinflussung durch innersekretorische Drüsen

(Unter besonderer Berücksichtigung des Diabetes mellitus).

Mit experimentellen Untersuchungen.

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Friedrich Schleßmann
Berlin-Grunewald.

1938

Pilger-Druckerei G. m. b. H., Speyer a. Rh.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München.

Referent: Prof. Dr. A. Schittenhelm.

*

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Dezember 1937.

Inhaltsübersicht.

A. Allgemeiner Teil . . . . . 5—29

I. Kurze Darstellung des Kohlehydrat- und des Kreatinstoffwechsels 5

a) Synthese und Abbau des Glycogens 5

b) Muskelstoffwechsel 8

II. Kreatinsynthesen im Organismus 10

III. Kreatinurie: 12

Myopathien, Hunger, Fieber, Infektions- und Allgemeinkrankheiten, Erkrankungen des Nervensystems

IV. Innersekretorische Drüsen und Stoffwechsel: . . . 19

Nebennieren, Thyreoidea, Hypophyse, Keimdrüsen und Pankreas

Diabetus mellitus 24

B. Experimenteller Teil . . . . . 29—50

Experimentelle Untersuchungen und Ergebnisse . . . 29

Betrachtung und Zusammenfassung der Ergebnisse . . 47

Bestimmungsmethoden 49

Literaturverzeichnis . . . . . 51—53

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153312_0392

Synthese und Abbau des Glycogens.

Die Kohlehydrate, die wichtigsten energetischen Betriebsmittel des Organismus, müssen, um im intermediären Stoffwechsel ihre energetischen und stofflichen Funktionen entfalten zu können, in eine einheitliche Form, das Polymerisationsprodukt Glycogen, übergeführt werden. Die Polysaccharide der pflanzlichen und tierischen Nahrung werden im Verdauungskanal durch geeignete Fermente aufgespalten und kommen dann als Monosaccharide zur Resorption. Erst die Veresterung der Monosaccharide mit Phosphorsäure soll die Passage durch die Darmwand ermöglichen, da eine Hemmung der Phosphorylierung die Resorption unmöglich macht. Nach der Durchwanderung der Darmwand gelangen die Monosaccharide, wie aus dem erhöhten Zuckerspiegel des Pfortaderblutes ersichtlich ist, in die Leber, wo sie zu Glycogen polymerisiert werden. Aus Durchströmungsversuchen an der isolierten Leber geht hervor, daß diese Glycogensynthese nur durch Hexosen möglich ist. Der im Blute kreisende Zucker, fast ausschließlich Glukose, wird also in der Leber abgefangen und, vielleicht über eine Reaktionsform — enolisierte Glukose — zu Glycogen polymerisiert.

Außer in der Leber finden sich nennenswerte Glycogenmengen unter anderem in der Muskulatur, wo sie aber nicht wie in der Leber gespeichert werden, sondern vorwiegend energetischen Zwecken dienen.

In der Leber wird durch eine Diastase das Glycogen unter Wasseraufnahme in Glukose umgewandelt. Auf die vielseitigen Regulationen, die der Aufrechterhaltung eines konstanten Blutzuckerspiegels dienen, kann nicht genauer eingegangen werden. Es sei hier nur auf die Arbeiten von H o e g l e r und Z e l l verwiesen. Die Aktivierung der Glycogenolyse erfolgt durch nervöse und chemische Reize, deren Angriffsweise noch nicht bekannt ist. Die von verschiedenen Seiten geäußerte Annahme einer spezifischen „Bioglukose" von besonderer Wirksamkeit konnte bisher noch nicht bewiesen werden.

Die aus Glycogen entstehende Glukose wird zu den Endprodukten Wasser und Kohlensäure oxydiert. Die Glycogenolyse in der Muskulatur umfaßt eine anaerobe und eine oxydative Phase. Die erste Stufe des anaeroben Prozesses dürfte wahrscheinlich in einer Veresterung mit Phosphorsäure bestehen, vielleicht nach vorausgegangener Umlagerung des Hexosemoleküls in eine reagiblere Form. Ein Fermentsystem, dem das Adenosinpyrophosphat zugrunde liegt, soll die Veresterung bewirken. E m b d e n konnte

nun nachweisen, daß der Muskel Hexosemonophosphorsäure aufzubauen vermag. Die Hexosemonophosphorsäure erhielt den Namen Lactacidogen. Da bei der Muskelkontraktion sehr schnell große Mengen Milchsäure entstehen, nahm Embden an, daß diese aus einer Vorstufe, eben dem Lactacidogen, hervorgehen müsse. Neben Milchsäure entsteht bei der Kontraktion Phosphorsäure. Embden war daher der Ansicht, diese Phosphorsäure verbände sich gleich wieder mit Kohlehydrat und es komme so zu einem Wiederaufbau des Lactacidogens. Auf diese Phosphorsäurebildung führte er die Auslösung der Muskelzuckung zurück, während er der Milchsäure keine aktive Rolle bei der Kontraktionserregung zugestand, da er hatte nachweisen können, daß bei der anaeroben Muskelzuckung ein großer Teil der Milchsäure erst nach der Kontraktion entsteht. Auf diese Fragen sowie auf die von Meyerhof entwickelten Theorien wird, um Wiederholungen zu vermeiden, bei der Besprechung des Muskelstoffwechsels noch einzugehen sein.

Meyerhof gelang der Nachweis, daß die Milchsäure nicht aus Lactacidogen, sondern aus Glycogen abgespalten wird. Gleichzeitig mit der Milchsäurebildung wird ein Glycogenschwund bemerkbar. In der Erholungsphase nehmen dann die Kohlehydrate, besonders Glycogen, wieder zu, ohne aber den Ausgangswert ganz zu erreichen. Die Differenz entspricht genau dem Meyerhof'schen Quotienten. Neuerdings konnte gezeigt werden, daß im elektrisch gereizten Muskel kein Zerfall, sondern ein Aufbau von Lactacidogen stattfindet (Eggleton und Lohmann). Cori und Cori wiesen nach, daß der Glycogenschwund der Zunahme an Milchsäure + Hexosemonophosphorsäure entspricht. Der Anstieg der Hexosemonophosphorsäure soll durch das Entstehen der nach der Zuckung gebildeten Milchsäure verursacht werden, da während der Erholung das Glycogen aufgebaut, das Lactacidogen aber abgebaut wird ... (zit. n. Reuter).

Die Glycolyse, d. h. die Bildung von Milchsäure aus Hexose, wird durch ein glycolytisches Ferment bewirkt. Der Abbauweg ist aber kein direkter, sondern führt über verschiedene Zwischenprodukte. Da im Tierversuch der größte Teil des verfütterten Methylglyoxals in Glukose umgewandelt wird, schloß Neuberg, dieses Methylglyoxal sei die erste Zwischenstufe des Zuckerabbaus in Milchsäure. Embden dagegen hielt die Bildung von Glycerinaldehyd und von Glycerinaldehydphosphorsäure als erste Abbauprodukte für wahrscheinlicher. Auf die Folgerungen dieser beiden Ableitungen kann hier nicht eingegangen werden, zumal es sicher verschiedene Wege des Zuckerabbaus unter verschiedenen Bedingungen gibt. Es sei nur noch darauf hingewiesen, daß Methylglyoxal in die Ketoform der Milchsäure überzugehen vermag und daß Dakin und Dudley in Leber und Muskulatur ein diese Umwandlung bewirkendes Ferment, eine Ketoaldehydmutase, nachweisen konnten (zit. n. Edlbacher).

Die Milchsäure muß weiter abgebaut werden, da sie keines der Endprodukte des normalen Stoffwechsels ist und nur in ganz seltenen Fällen unverändert durch die Niere ausgeschieden wird. Ein Teil wird sicher in der Leber wieder zu Glycogen umgewandelt, ein weit größerer dürfte aber auf dem Wege über Brenztraubensäure und Acetaldehyd verschwinden. Über den Abbauweg des Acetaldehyds können allerdings noch keine genaueren Angaben gemacht werden.

Im wesentlichen dürfte der Muskel die Kohlehydrate im Sinne einer Pasteurreaktion verwerten, d. h. er wird bei normaler Atmung, also in der Ruhe, Kohlehydrat unter Sauerstoffverbrauch oxydieren und unter anaeroben Bedingungen zur Milchsäuregärung übergehen, wobei die beiden Prozesse Atmung und Gärung sich antagonistisch verhalten.

Es zeigte sich aber, daß keineswegs die gesamte gebildete Milchsäure verbrannt wird. Meyerhof wies nach, daß das Verhältnis der totalen verschwundenen zur oxydierten Milchsäure, der Meyerhof'sche Quotient, meist den Wert 3—6 hat, d. h. nur ein Drittel bis ein Sechstel der gebildeten Milchsäure wird verbrannt und der Rest wieder zu Glycogen synthetisiert. Sinn dieses Vorgangs ist wohl das Bereitstellen eines Energiereservoirs.

Interessant ist in diesem Zusammenhang eine erst in allerletzter Zeit von Riesser veröffentlichte Hypothese. Riesser geht von den experimentellen Ergebnissen Meyerhof's aus, der fand, daß, um den ständig drohenden Zerfall des Muskelglycogens zu Milchsäure zu verhindern, immerfort ein bestimmter, dem Meyerhof'schen Quotienten entsprechender Anteil des Glycogens verbrannt werden muß. Durch die bei dieser Veratmung entstehende Energie ist die Zelle imstande, in Bezug auf den Glycogenbestand ein labiles Gleichgewicht aufrecht zu erhalten und die Bildung von Milchsäure fast ganz zu verhindern. Jede Verminderung der Atmung, sei sie durch mangelnde Sauerstoffzufuhr bei der Arbeit oder durch irgendwelche andere Schädigungen bedingt, führt eine Störung des labilen Zellgleichgewichts im Sinne einer gesteigerten reversiblen Milchsäurebildung herbei. Ist der Muskel danach wieder in der Lage, unter Sauerstoffverbrauch atmen zu können, so kommt es zu einer Resynthese des Glycogens. Wichtig ist nun, daß Riesser in der Koppelung der Zuckerverbrennung mit der Glycogensynthese keinen chemisch irgendwie formulierbaren Vorgang, sondern eine unbekannte Leistung der lebenden Zelle erblickt: „Zerfall und Wiederaufbau von Glycogen als umkehrbare Reaktion auf der einen Seite und Zuckerverbrennung auf der anderen sind chemisch voneinander unabhängig und lediglich biologisch miteinander verknüpft". Eine weitere wichtige Feststellung ist die, daß der Muskel nur Traubenzucker — Blutzucker — verbrennt. Mit diesem Vorgang haben Glycogenzerfall und die nach Riesser in vivo nicht vorkommende Milchsäureverbrennung nichts zu tun. Riesser ist

der Ansicht, daß Oxydation der Kohlehydrate und Glycolyse zwei ganz verschiedene Vorgänge sind, wobei möglicherweise nur die Glycogenspaltung, nicht aber die Zuckerverbrennung an die intermediäre Bildung von Phosphorsäureestern gebunden ist. Im stark durchbluteten Arbeitsmuskel soll es schon allein deswegen nicht zur Milchsäureresynthese kommen können, weil die Milchsäure unmittelbar nach ihrer Bildung durchs Blut entführt wird, und sie so gar nicht oxydiert oder zu Glycogen resynthetisiert werden kann. Nach Riesser erfolgt der Ersatz des bei der Arbeit verlorenen Glycogens in der Nacharbeitsperiode ausschließlich aus dem Blutzucker, der im lebenden Muskel als die alleinige Quelle des Glycogens angesehen werden muß. — Die Milchsäure, die nicht durch die Nieren ausgeschieden oder in anderen Organen beseitigt wird, wird in der Leber durch Verbrennung eines neuen Kohlehydratanteils nach dem Meyerhof'schen Quotienten wieder zu Glycogen aufgebaut, sodaß die von Meyerhof für den Muskel aufgestellte Reaktion also in der Leber abläuft. Erst sekundär kann dann — wieder auf dem Wege über den Blutzucker — die Milchsäure wieder für den Muskel verfügbar werden.

Da Riesser diese Theorie jedoch selbst als einen Versuch zur Klärung dieses überaus schwierigen Stoffwechselverhaltens bezeichnet, werden bei der Darstellung des Muskelstoffwechsels die bisher gültigen Anschauungen geschildert werden.

Der Stoffwechsel der Muskelzelle.

Es ist erst der Forschung der letzten Zeit gelungen, in die äußerst verwickelten chemischen Vorgänge bei der Muskelkontraktion Licht zu bringen, wenn auch eine vollkommene Einigkeit der Anschauungen noch nicht erreicht werden konnte. Es ist von grundlegender Bedeutung, bei der Betrachtung dieser Vorgänge des Muskelchemismus zwischen der Arbeits- und der Erholungsphase zu unterscheiden; denn die Erholungsvorgänge, die nach jeder einzelnen Energieentladung den Zustand der Leistungsbereitschaft wieder herstellen, sind von der gleichen wichtigen Bedeutung, wie die die Arbeitsleistung begleitenden energieliefernden Prozesse selbst (Lehnartz). Der ruhende Muskel oxydiert die ihm zur Verfügung stehenden Kohlehydrate unter Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureabgabe. Der tätige Muskel dagegen ist vorwiegend auf die Milchsäuregärung angewiesen und erst in der Erholungsphase kommt es unter Sauerstoffaufnahme zur oxydativen Beseitigung der gebildeten Milchsäure. Im vorhergehenden Abschnitt wurde mitgeteilt, daß bei der Kontraktion Milchsäure und Phosphorsäure frei werden. Embden nahm an, diese entstünden aus einer gemeinsamen Vorstufe, dem Lactacidogen. Die freiwerdende Phosphorsäure sollte sich gleich wieder mit Kohlehydrat verbinden und so das

Lactacidogen regeneriert werden. Ein Verlust der Fähigkeit, Lactacidogen aufzubauen, sollte gleichbedeutend mit dem Verluste der Glycolyse sein. Embden betonte als erster, daß die Milchsäure für das Zustandekommen der Kontraktion unwesentlich ist; denn es gelang ihm zu zeigen, worauf schon einmal hingewiesen wurde, daß ein großer Teil der gebildeten Milchsäure erst nach der anaeroben Zuckung frei wird. Für ihn war die Bildung der Phosphorsäure für die Kontraktionsauslösung von größter Bedeutung. Eine Bestätigung dieser Auffassung — soweit sie die Milchsäure betrifft — brachten die Versuche von Hill und v. Weizsaecker, die feststellten, daß erst während der Erholungsphase, also erst im Anschluß an die Zuckung, Sauerstoff verbraucht wird. Es muß auf die anaerobe Arbeitsphase eine oxydative Erholungsphase folgen. Nach Meyerhof erhöht die bei der Kontraktion gebildete Milchsäure die Verbrennungsgeschwindigkeit ganz erheblich. Weiter konnte Meyerhof nachweisen, daß die Milchsäure nicht aus Lactacidogen, sondern aus Glycogen gebildet wird. Woher sollte dann die bei der Zuckung ebenfalls freiwerdende Phosphorsäure kommen? Es ergab sich, daß noch weitere chemische Vorgänge bei der Kontraktion von Wichtigkeit sind. Es ist dies einmal der Ab- und Wiederaufbau der Adenosintriphosphorsäure (Lohmann) und des Phosphorkreatins oder Phosphagens, der von Fiske und Subbarow entdeckten Kreatinphosphorsäure. Diese beiden Vorgänge sind eng miteinander verbunden und für das Zustandekommen der Kontraktion von größter Bedeutung. Eggleton und Eggleton fanden, daß das säurelabile Phosphagen bei der Arbeit zerfällt und dann wieder, bei der Erholung, neu entsteht. Dieser Zerfall zu Kreatin und Phosphorsäure geht unter sehr erheblicher Energieproduktion (1200 cal./Molek.) vonstatten. Da, wie schon mehrfach betont, bei dem Kontraktionsvorgang Phosphorsäure frei wird, kann man dem Phosphagen bei diesem die Hauptrolle zusprechen. Der Vorgang der Phosphagenresynthese ist endotherm und nur mit der bei der anaeroben Milchsäurebildung freiwerdenden Energie zu bestreiten. Diese Zusammenhänge wurden erst aufgeklärt, als Lundsgaard zeigte, daß die Hemmung der Milchsäurebildung die Phosphagenresynthese unmöglich macht und dadurch den Verlust der Kontraktionsfähigkeit bedingt. Eine ebenfalls sehr wichtige Rolle spielt das Pyrophosphat, das nach Lohmann vorwiegend an Adenylsäure gebunden ist. Dieses Adenosinpyrophosphat (Adenosintriphosphat) zerfällt bei der Kontraktion unter beträchtlicher Wärmebildung in Phosphorsäure und Adenylsäure, welch letztere bis zu Inosinsäure und Ammoniak abgebaut wird. Auch die Adenosintriphosphorsäure wird nach der Kontraktion regeneriert. Sie ist nicht nur bei den energetischen Vorgängen von Wichtigkeit; denn es wurde durch die Untersuchungen von Lohmann, Meyerhof und Lohmann und Meyer auf ein Fermentsystem im Muskel hingewiesen, das sich aus Phosphor, Adenosin-

pyrophosphat und Magnesium zusammensetzt und den Abbau der Kohlehydrate zu Milchsäure bewirkt.

Zeitlich verhalten sich die Vorgänge bei der Kontraktion folgendermaßen: Erst dürfte die Adenosinpyrophosphorsäure in Phosphorsäure und Adenylsäure und diese dann zu Inosinsäure und Ammoniak zerfallen, dem Embden jetzt die wichtigste Rolle bei der Kontraktionsauslösung zuspricht. Der Zerfall des Phosphagens liefert die Energie zur Resynthese des Adenosinpyrophosphats, das gleichzeitig auch das Ferment der Milchsäurebildung ist. Schließlich wird durch den exothermen Vorgang der Glycolyse die notwendige Energie zum Wiederaufbau des Phosphagens frei. Die Milchsäure wird, dem Meyerhof'schen Quotienten entsprechend, zu etwa einem Fünftel verbrannt und zu vier Fünfteln wieder zu Glycogen polymerisiert. Erst dieser Vorgang ist nur unter Mitwirkung von Sauerstoff möglich, sodaß der Muskel auch unter anaeroben Bedingungen sehr erhebliche Leistungen zu vollbringen vermag. Wenn dann aber nicht bald eine Ermüdung und schließlich eine Kontraktur auftreten soll, muß dem Muskel Gelegenheit zur oxydativen Milchsäurebeseitigung gegeben werden.

Schon aus dieser knappen Darstellung des Muskelstoffwechsels dürfte ersichtlich sein, wie wesentlich die Zusammenhänge zwischen Kreatin- und Kohlehydratstoffwechsel sind. Da in diesem Ablauf vielseitige Störungen eintreten können, gewinnt das Problem auch an klinischem Interesse.

Möglichkeiten der Kreatinsynthese.

Von großer wissenschaftlicher und therapeutischer Bedeutung ist die Frage, ob Kreatinsynthesen im Organismus möglich und von außen zu beeinflussen sind. Diese Frage wird um so schwieriger eindeutig zu beantworten sein, als Shaffer schon sehr früh jeden Zusammenhang zwischen Kreatin- und endogenem Eiweißstoffwechsel bestritt.

Das Kreatin, Methylguanidinessigsäure, besitzt in dem Arginin, ebenfalls einem Guanidinabkömmling, einen in allen Eiweißkörpern vorkommenden Verwandten. Nachdem Ackermann und Kutscher feststellten, daß in der Muskulatur von Insekten und Crustaceen freies Arginin die Rolle des Kreatins übernimmt, lag die Vermutung nahe, daß diese beiden Stoffe einander vertreten, ja vielleicht sogar ineinander übergehen könnten. Das Arginin wird im tierischen Organismus durch eine Arginase in Harnstoff und Ornithin gespalten. Es wäre aber denkbar, daß das Arginin am α-C-Atom desaminiert und durch Oxydation der β-Stellung weiter abgebaut wird. Es entstünden dann Guanidinobuttersäure und Guanidinoessigsäure, welch letztere dann durch Methylierung in Kreatin übergehen könnte (Lichtwitz). Erwiesen ist diese Aufbaumög-

lichkeit allerdings noch nicht, wenn man auch schon feststellen konnte, daß die Methylierung der Guanidinoessigsäure unter dem Einfluß des Schilddrüseninkrets vor sich zu gehen scheint, von dessen Einfluß auf den Kreatinstoffwechsel noch zu sprechen sein wird (B. Stuber, Russmann und Proebsting). Erst in der letzten Zeit ist es H. Inouye gelungen, an der durchströmten Katzenleber die Umwandlung von Arginin in Kreatin experimentell zu erzeugen. Dasselbe erreichte Thompson an Vögeln und Säugetieren.

Eine weitere Möglichkeit der Kreatinsynthese besteht in der Bildung aus Glycocoll, das von Thomas in die Behandlung von mit Kreatinurie verbundenen Muskelerkrankungen eingeführt wurde und das, wie Thomas nachwies, zu etwa 4—8% in Kreatin verwandelt wird. Auch nach der Verfütterung von anderen Aminosäuren und Eiweißkörpern (Beard und Barnes) konnte ein Ansteigen des Kreatingehaltes der Muskeln und eine stark vermehrte Kreatinausscheidung festgestellt werden. Allerdings waren diese Versuche nur an muskelkranken Patienten möglich, weil Gesunde das neugebildete Kreatin zurückhalten und so keine Möglichkeit einer quantitativen Bestimmung besteht.

Mit diesen Beobachtungen von Brand und Thomas hängen diejenigen von Riesser zusammen, der den experimentellen Nachweis für die Bildung von Kreatin aus Cholin erbrachte. Das Cholin wird im Organismus entmethyliert. Auf dem Wege über Sarkosin (Methylglycocoll) kann, was auch M. Bergmann und seine Mitarbeiter fanden, Kreatin gebildet werden. Streiker fand in vitro eine Kreatinbildung aus Sarkosin und Cyanamid. Eine Bestätigung dieser Annahme bildet die von Abderhalden und Buadze gefundene Zunahme des Harnkreatins beim mit Cholin gefütterten Hund (teilweise zit. n. Lichtwitz).

Merkelbach vertritt die Möglichkeit einer Kreatinbildung durch Synthese aus Ammoniak, Kohlensäure und einer der Milchsäure ähnlichen Triose, wobei wesentlich ist, daß alle diese Stoffe in der Muskulatur entstehen.

Steudel und Freise weisen auf die Ähnlichkeit des Kreatins mit dem Imidazolring hin, sodaß die Annahme einer Verwandtschaft mit Histidin berechtigt erscheint. Bewiesen wurde diese Hypothese noch nicht.

Im Zusammenhang damit müssen die Untersuchungen von Zwarenstein erwähnt werden, der in seinen „Studien über den Kreatin- und Harnsäurestoffwechsel" den Nachweis erbrachte, daß die Schwankungen der täglichen Harnsäureausscheidung von gleichsinnigen Schwankungen der Kreatininausfuhr begleitet sind. Nach Harnsäuredarreichung stellte sich eine vermehrte Kreatininausscheidung ein. Abderhalden und Buadze, die bei ihren Untersuchungen über die Kreatinmuttersubstanzen schon Arginin und Cholin als Kreatinbildner feststellten, fanden, daß nach Fütterung

mit Nucleinsäuren bei Tauben und Hunden eine gesteigerte Kreatinbildung einsetzte, die quantitativ von den Mengen der verabreichten Nucleinsäure abhängig war. Nach Harnsäuredarreichung konnte diese Steigerung nicht beobachtet werden. Die Untersuchungen des Kreatinstoffwechsels bei der Gicht ließen weitere Zusammenhänge zwischen Kreatin- und Purinstoffwechsel vermuten, die Abderhalden zu der Hypothese veranlaßten, Kreatinin und Purinbasen stünden in genetischen Beziehungen zueinander, wobei er so weit ging, daß er im Kreatin ein Abbauprodukt des Purinstoffwechsels sah. Die Purinkörper sollen also im menschlichen Organismus einmal oxydativ in Harnsäure übergehen und außerdem zu Kreatin und Kreatinin abgebaut werden können. Chrometzka, der dieser Frage in ausgedehnten Stoffwechseluntersuchungen nachging, fand eine deutliche Beeinflussung der Kreatiningesamtausscheidung nach Verfütterung von Harnsäurevorstufen. Er betont aber, daß vorläufig eine direkte Bildung aus diesen noch nicht angenommen werden dürfe, da noch keine Zwischenstufen dieses Abbauweges isoliert werden konnten.

Schließlich könnte noch das Cystin als Muttersubstanz für das Kreatin in Frage kommen. Harding und Young teilten eine Hypothese mit, auf die hier nicht genauer eingegangen werden kann. Interessant ist, daß es gelang, durch Cystinzufuhr experimentell eine Kreatinurie zu erzeugen. (Literatur dieses Kapitels bei Lichtwitz.)

Kreatinurie.

Das im Stoffwechsel anfallende Kreatin wird, wie wir schon lange wissen, in sein Anhydrid, das Kreatinin, umgewandelt und dieses als inaktive Stoffwechselschlacke im Urin ausgeschieden. Die durchschnittliche Tagesmenge beträgt 1—2 gr., kann allerdings durch Kreatininzufuhr erheblich gesteigert werden, da der Körper es nicht verwerten kann und sich seiner durch Ausscheidung entledigt. Für Untersuchungen des Kreatininstoffwechsels ist wichtig, daß Kreatinin in Fleisch und Fleischextrakt enthalten ist und diese Stoffe eine Mehrausscheidung veranlassen können.

Kreatinin ist eine 38 mal stärkere Base als Kreatin. In alkalischem Medium geht die Anhydrierung nur unvollkommen vor sich und es kommt zu einem Gleichgewicht zwischen den beiden Körpern, während im sauren Medium die Kreatininbildung rasch und vollständig vor sich geht.

Die Kreatininausscheidung erreicht bei verschiedenen Menschen sehr verschiedene Werte, ist bei dem Einzelindividuum aber ziemlich konstant. Sie ist im wesentlichen abhängig von dem Grade der Beteiligung der Muskulatur am Körpergewicht. Der sog. Kreatininkoeffizient (Bürger) ist das Verhältnis der Menge des während 24 Stunden ausgeschiedenen endogenen Kreatinins (mg) pro Kilo-

gramm Körpergewicht. Er hat in normalen Fällen immer den gleichen Wert.

Im Gegensatz zu Kreatinin findet sich Kreatin nicht im Urin des Gesunden. Eine Ausnahme machen Kinder, die immer Kreatin ausscheiden (Beumer), was mit dem Einfluß der Sexualhormone zusammenhängt. Bei alkalischer Harnreaktion kann sich Kreatin aus Kreatinin bilden und so eine Kreatinurie vorgetäuscht werden. Verabfolgt man Gesunden kleinere Mengen Kreatin per os, so wird es retiniert (Remen, Bühler), woraus Thomas schloß, daß es vom Muskel aufgenommen und so diesem die Neubildung erspart wird. Verabfolgt man aber größere Mengen — mehr als 3 Gramm — so erscheint ein Teil wieder im Harn, wobei das Harnkreatinin aber nicht erhöht ist. Erst nach länger dauernder Kreatinzufuhr kann ein Ansteigen der Kreatininausfuhr beobachtet werden.

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß das Kreatin in engen Beziehungen zur Muskelfunktion steht. Über den Einfluß der Muskelarbeit auf den Kreatinstoffwechsel gehen die Ansichten allerdings auseinander. Während Eimer, der nach Arbeit die Kreatininausscheidung erhöht fand, die gewöhnliche Muskelarbeit dafür verantwortlich machte, stellte Pekelharing die Theorie auf, daß nur eine Erhöhung des Tonus der Muskulatur den Anstieg bedinge. Sie blieb aber nicht unwidersprochen; denn einmal hat sich im Laufe der Jahre der Begriff des Muskeltonus verändert — man fand die Kreatinurie auch bei statischer Arbeit (Pekelharing), bei Katatonie (J. M. Looney), bei hemiplegischer Muskelstarre (Roncato), nach Enthirnungsstarre (Pekelharing und Harting), — und dann wurde gerade bei den wirklichen Tonuserhöhungen im heutigen Sinne, bei Mittelhirnerkrankungen und postencephalitischer Starre, eine vermehrte Kreatininausscheidung nicht gefunden. Die beste Widerlegung der Pekelharing'schen Theorie bilden die Untersuchungen von Riesser über den verschiedenen Kreatingehalt verschiedener Muskeln. Es zeigte sich nämlich, daß gerade die zu großen tonischen Leistungen befähigte „rote" Muskulatur nur sehr wenig Kreatin enthält, während die quergestreiften Muskelfasern um so kreatinreicher sind, je schneller sie zucken. Der Kreatingehalt der Muskelzellen ist der Zahl der quergestreiften Fibrillen direkt, dem Gehalt an Sarkoplasma aber indirekt proportional.

Unter pathologischen Bedingungen kann es dadurch, daß die Bildung des Kreatinins unvollkommen ist oder ganz ausbleibt, was vielleicht mit einem Verlust der Anhydrierungsfunktion in der Leber zu erklären wäre, zum Auftreten von Kreatin im Harn kommen. Genaueres über das Wesen dieses Vorgangs ist allerdings noch nicht bekannt. Auffällig ist weiterhin, daß sich durch verhältnismäßig geringfügige Anlässe wie Hunger, Abkühlung usw. bereits eine Kreatinurie auslösen läßt. Das Studium der diabetischen Stoffwechselstörungen und der damit verbundenen Kreatinurie führte zu dem Versuch, das Zustandekommen dieser Kreatinausscheidung mit der

Wirkung der stets zu beobachtenden Acidose zu erklären (T i e g s). R i e s s e r und B r e n t a n o gingen dieser Frage nach und stellten fest, daß von einem ursächlichen Zusammenhang zwischen Acidose und Kreatinurie keine Rede sein kann; denn einmal fanden sie, daß die durch die verschiedensten Mittel künstlich erzeugte Acidose keineswegs immer zur Kreatinurie führte, und daß, wenn die Kreatinausscheidung sich einstellte, sie mengenmäßig in keinem Verhältnis zur Stärke und Dauer der Acidose stand. Als sie noch nachweisen konnten, daß auch Alkalose eine Kreatinurie hervorruft, konnte als sicher angenommen werden, daß die Kreatinurie nicht die unmittelbare Folge einer Acidose sein kann.

Es wurde schon früher die Vermutung geäußert, die Kreatinurie sei Zeichen eines gestörten intermediären Kohlehydratstoffwechsels. Der Klinik ist die bei Hunger, Schwangerschaft, Diabetes, Basedow, Fieber, Vergiftung mit Stoffwechselgiften, usw. auftretende Kreatinurie schon lange bekannt. B r e n t a n o erzeugte sie experimentell durch Narcoticas, Urethan, Coffein, Thyroxin. In allen diesen Fällen war auch ein Schwund des Muskelglycogens nachzuweisen. Umgekehrt hatte jeder durch Adrenalin oder Krampfgifte erzeugte Glycogenschwund in der Muskulatur das Auftreten einer Kreatinurie zur Folge, sodaß die Annahme, die Kreatinurie sei ein Zeichen des Muskelglycogenschwundes, nahelag. Nach R i e s s e r und B r e n t a n o tritt bei der Kreatinurie aber keine Verminderung, sondern eine Zunahme des Muskelkreatins ein, sodaß es sich, da der Muskel an Kreatin nicht verarmt, um eine Neubildung handeln muß. R i e s s e r und B r e n t a n o zeigten, daß jede derartige vermehrte und deswegen zur Ausscheidung führende Kreatinneubildung mit einer Abnahme des Phosphagens einhergeht. Weiter kommt es bei jeder Kreatinurie zur Abnahme des Muskelglycogens, während das Leberglycogen unbeeinflußt bleibt (B r e n t a n o). Sobald es in der Muskulatur zur Glycogenanreicherung kommt, hört die Kreatinausscheidung wieder auf. Entgegen der bisherigen Anschauung erwies sich das Muskelglycogen als überaus leicht angreifbar. Das Gemeinsame in der Wirkung der Kreatinurie erzeugenden Stoffe liegt in der direkt oder indirekt erfolgenden Auslösung der Glycogenolyse.

Der verstärkte Glycogenzerfall muß zu einer Steigerung der Milchsäureproduktion führen. Adrenalin veranlaßt durch Aktivierung des diastatischen Fermentes in der Leber Hyperglykaemie und Milchsäureanstieg. In den Fällen, in denen durch die Kreatinurie eine Verarmung an Glycogen angenommen werden durfte, blieb der sonst nach Adrenalininjektion erfolgende Milchsäureanstieg im Blut aus (B r e n t a n o), ein Befund, den Q u e r o l und R e u t e r bestätigen konnten. Es scheint die Kreatinurie auch dafür zu sprechen, daß neben dem Schwunde des Muskelglycogens auch eine Störung des Aufbaus von Glycogen aus Glukose besteht. B r e n t a n o sieht in diesen Störungen lediglich unspezifische pathologische Erscheinungen.

Interessant sind die Beziehungen zum Fettstoffwechsel, da sich bei allen bisher untersuchten Fällen von Kreatinurie gleichzeitig eine Ketonurie fand und außerdem jeder Muskelglycogenschwund im Gegensatz zu dem in der Leber zum Auftreten der Ketonkörper im Urin führt, die sonst nach ihrer Bildung in der Leber wegen ihrer großen Bedeutung für den Stoffwechsel in anderen Organen schnell verbrannt werden. Brentano spritzte einem Gesunden β-Oxy-Buttersäure intravenös und fand weder eine Erhöhung der Werte im Blut, noch eine Ausscheidung im Urin, woraus er schloß, daß die Beseitigung der Ketonkörper ebenso rasch erfolgt wie die Ketonkörperbildung und es deswegen nicht zur Steigerung der Blutwerte kommt. Hemmte Brentano nun durch Adrenalininjektion die Ketonkörperbeseitigung, wobei die Bildung ungestört weitergeht, so fand er einen beträchtlichen Anstieg der Blutketonkörper in dem Falle, in dem eine Kreatinurie bestand, ein Befund, den wir, wie Abb. 1 und Abb. 2 zeigen, bestätigen können. Brentano sieht in diesem Geschehen einen Regulationsversuch des Organismus, das verlorene Kreatin durch Neubildung aus Fett zu ersetzen. Diese unspezifische pathologische Stoffwechselstörung nennt Brentano den „Symptomkomplex des Glycogenzerfalls in der Skelettmuskulatur". Er setzt sich, worauf oben schon hingewiesen wurde, aus dem gesteigerten Glycogenzerfall und einer Störung der Milchsäurebildung zusammen.

Jahn vertritt die Ansicht, daß nicht der Kreatingehalt vom Muskelglycogen abhängig, sondern daß umgekehrt das Kreatin für den Glycogenbestand verantwortlich sei. Er sah nach intravenöser

Unters.	N.	30'	60'	90'	120'	150'
B-Milchsäure	17	27	39	30	24	19
Bl-Zucker	88	133	146	137	112	80
B-Keton-K.	3	2,8	4,4	3,3	3,3	3,1

Abb. 1.

Starkes Ansteigen von Blutzucker und Blutmilchsäure, während der Blutketonkörperspiegel im wesentlichen normal bleibt.

1 mg Adrenalin subkutan beim Normalen.

Unters.	N.	30'	60'	90'	120'	150'
Bl-Zucker	90	238	151	142	108	95
B-Milchsäure	15	18	20	22	19	17
B-Keton-K.	3,7	13,2	10,1	—	4,8	4,5

Abb. 2.

Adrenalinversuch bei bestehender Kreatinurie.

Starkes Ansteigen vor allem der Blutketonkörper zu erheblichen Werten. Der Milchsäureanstieg bleibt aus. Keine Verstärkung der Spontankreatinurie.

1 mg. Adrenalin subkutan.

Injektion von 3 gr. Kreatin ein Absinken des Milchsäurespiegels, das er, da der respiratorische Quotient gleich blieb, mit einem Rückgang der Milchsäurebildung in Zusammenhang brachte. Die gleichzeitig auftretende Blutzuckersenkung erklärt er durch Glycogenbildung in der Muskulatur. Der Zuckerverbrauch kann dabei so groß sein, daß es in der Leber zur Glycogenolyse kommen muß, die aber rein sekundärer Natur und als deren Zeichen das Auftreten von Ketonkörpern zu werten ist (Brentano, Jahn und Bergmann).

Das Kreatin scheint hier insulinunterstützend zu wirken. Diese Wirkung ist wahrscheinlich auf die Muskulatur beschränkt und ohne Einfluß auf die Glycogenolyse in der Leber (Jahn). Kreatin soll nach dieser Auffassung unentbehrlich für die Aufrechterhaltung des normalen Glycogengehaltes der Muskulatur sein und nach der Muskelzuckung die Glycogenresynthese ermöglichen.

Es soll jetzt über die bei den verschiedensten Störungen, vor allem denen des endokrinen Systems, auftretende Kreatinurie berichtet werden.

Kreatinurie bei Myopathien: Da sich der Kreatinstoffwechsel vorzugsweise in der Muskulatur abspielt, steht zu erwarten, daß sich bei Muskelerkrankungen Abweichungen der Kreatin-Kreatininausscheidung bemerkbar machen. Nach Bürger ist die Größe der Kreatininausscheidung von der Muskelmasse abhängig. Tatsächlich wird der Kreatininkoeffizient bei Myopathien erniedrigt gefunden. Außerdem besteht bei Muskeldystrophie stets eine Kreatinurie. Im Gegensatz zum Normalen scheidet der Dystrophiker zugeführtes Kreatin fast quantitativ wieder aus (Kostakow und Slauck, Harris und Brand, Schittenhelm und Bühler, Thomas). Die Kreatinurie bei Kastraten und Jugendlichen läßt sich nach Schittenhelm durch Gaben von Sexualhormon beseitigen, was bei Myopathien nicht gelingt (Schittenhelm), wenn auch ein Einfluß auf die Verwertung des Kreatins manchmal festzustellen ist (Slauck, Schittenhelm und Bühler). Diese fanden bei zwei an degenerativer Muskelerkrankung und Keimdrüseninsuffizienz Erkrankten eine größere Kreatinausscheidung als bei zwei vergleichsweise herangezogenen Fällen reiner Muskelerkrankung. Im erkrankten Muskel ist der normale Kreatinaufbau und wahrscheinlich auch die Speicherfunktion gestört; denn der Muskel kann zugeführtes Kreatin nicht verwerten, womit zusammenhängen dürfte, daß sein Kreatingehalt sehr herabgesetzt ist. In gewissem Widerspruch zu diesen Angaben stehen die Mitteilungen Brentano's, der bei Kreatinurie niemals eine Kreatinverminderung im Muskel feststellen konnte. Die mit Glycocollzufuhr bei Myopathien gemachten Erfahrungen (Brand, Thomas) lassen vermuten, daß die Ablagerung des Kreatins irgendwie gestört und die dann auftretende Kreatinurie Zeichen vermehrter Bildung bei ungenügender Verwertung ist, eine Auffassung, die sich auch mit den Ansichten

Brentano's deckt. Brand und Thomas sahen nach Glycocoll eine erhebliche Vermehrung der Kreatinausfuhr, die sie auf eine Kreatinbildung aus dieser Aminosäure zurückführen. Nach längerer Glycocollzufuhr konnte ein Absinken der Kreatin- und ein Ansteigen der Kreatininmenge im Harn beobachtet werden, was als Annäherung an das normale Verhalten des Kreatin-Kreatininstoffwechsels aufgefaßt werden darf . . . (Thomas und Milhorat, Kostakow und Slauck, Schoo und Boer). Die erhöhte Kreatintoleranz nach der Behandlung weist darauf hin, daß der erkrankte Muskel durch das Glycocoll günstig beeinflußt wurde.

Auch bei der Trichinose kommt es zu einer Kreatinurie, die der bei Myopathien auftretenden wesensähnlich sein dürfte.

Kreatinurie im *Hunger:* Es ist schon lange bekannt, daß im Hunger, also bei einem gesteigerten Abbau von Körpereiweiß, sehr häufig eine Kreatinurie auftritt, die sich auch experimentell leicht erzeugen läßt. Es ist sicher, daß sie in Zusammenhang mit einer Störung des Kohlehydratstoffwechsels steht; denn sie ist durch Kohlehydratgaben leicht zum Verschwinden zu bringen. Riesser und Brentano zeigten, daß die Hungerkreatinurie nicht durch die gleichzeitig auftretende Acidose bedingt sein kann. Sie ist wohl als Zeichen eines hochgradigen Glycogenzerfalls in der Muskulatur anzusehen.

Kreatinurie bei *Fieber:* Auch bei fieberhaften Zuständen tritt eine mitunter recht erhebliche Kreatinurie auf, die sich bei längerer Dauer des Fiebers bis in die Rekonvaleszenz erstrecken kann (Bürger). Bürger führt die vermehrte Gesamtkreatininausscheidung auf die während des Fiebers bestehende Unterernährung zurück, die einen Eiweißzerfall, vorwiegend in der Muskulatur, zur Folge haben soll. Kommt es am Ende der Rekonvaleszenz zum Stillstand der regressiven Erscheinungen, so schwindet auch die vermehrte Kreatininausscheidung. Es handelt sich dabei nach Bürger in der Hauptsache um einen zu Kreatin oder Kreatinin führenden endogenen Eiweißzerfall. Skutetzky ist der Ansicht, daß „Fieber, gleichviel, welche pathologischen Prozesse es immer begleiten, eine Steigerung der Ausscheidung hervorruft, die der Höhe der Temperatur im einzelnen Falle proportional erscheint und bei längerem Bestand des Fiebers oder Wiederauftreten der Temperatursteigerung nach fieberfreiem Intervall abnimmt" (zit. n. Bürger). Es dürfte im Einzelfall immer schwer fallen, zu entscheiden, inwieweit die Kreatinurie auf die Inanition und auf das Fieber als solches zurückzuführen ist. Sicher treffen beide Ursachen zusammen. Bei kurzdauernden Fiebern ist die Hyperkreatininurie allerdings genau so erheblich wie nach langdauernden. Auch bei künstlich herbeigeführtem Fieber, welches Riesser durch Tetrahydronaphtylamin, Lieben und Asriel durch Dinitrophenol erzeugten, kommt es zu Kreatinurie beträchtlichen Grades. Riesser fand die Kreatinbildung in der Muskulatur des Kaninchens im Fieber bis

zu 20 % gesteigert und in deutlicher Abhängigkeit von der Höhe der erreichten Körpertemperatur. Auch er fand nach wiederholten Fieberanfällen eine Verminderung der Kreatinin- und ein Schwinden der Kreatinausscheidung. Brentano bezweifelt, ob der Glycogenschwund der Muskulatur, den er nach Fieber immer sah und den er für die Kreatinurie im allgemeinen verantwortlich macht, nur durch die zur Temperaturerhöhung führende Stoffwechselsteigerung bedingt ist und hält die Bildung körpereigener toxischer Substanzen im Fieber, die unmittelbar im Muskel im Sinne einer Glycogenolyse wirksam werden, für durchaus möglich. Das Schwinden der Kreatinin- und Kreatinausscheidung bei längerem Fieber erklärt Bürger mit der Annahme des Bestehens einer Kreatinvorstufe, des „Kreatinogens", aus dem die Regeneration der während des Fiebers ausgeschiedenen Kreatinvorräte vor sich gehen und bei dessen Erschöpfung die Ausscheidung der Kreatinkörper sistieren soll.

Die Frage der *Kreatinurie* bei *Infektions-* und *konsumierenden Allgemeinerkrankungen* untersuchte Chr. E. Meyer. Es zeigte sich, daß bei den meisten Infektionskrankheiten eine recht beträchtliche Kreatinausscheidung besteht, die aber auch auf das die Infektion meist begleitende Fieber zurückgeführt werden könnte. Bei Typhus und Diphtherie wurde sie von Meyer fast immer vermißt, während er sie bei Scharlach fand und sie dort mehr auf die spezifische Infektion als auf das Fieber zurückführte. Im wesentlichen dürften gerade bei dieser Gruppe von Erkrankungen für das Zustandekommen der Kreatinurie die gleichen Faktoren verantwortlich zu machen sein wie bei den rein fieberhaften Erkrankungen, die ja auch meist unter dem Bilde einer Infektion verlaufen, nämlich Inanition und Eiweißzerfall.

Bei Tumorkachexie fand Meyer im allgemeinen keine Kreatinausscheidung. Nur in Fällen bösartiger Tumoren, die mit metastatischer Leberbeteiligung einhergingen, wurde sie gefunden. Schittenhelm und Bühler sahen allerdings auch in einem analogen Falle keine Kreatinurie. Dagegen fanden die beiden Autoren in zwei Fällen schwerer sekundärer Anämie eine Kreatinausscheidung, die verschwand, als sich die Patienten wieder von dem Blutverlust erholten.

Kreatinurie bei *Erkrankungen* des *Nervensystems:* Bei Erkrankungen des Nervensystems findet sich in vielen Fällen eine manchmal erhebliche Kreatinurie, besonders dann, wenn degenerative Veränderungen der Muskulatur die Folge sind — ein Hinweis auf den engen Zusammenhang zwischen Muskel- und Kreatinstoffwechsel. St. Kostakow untersuchte 50 neurologische Krankheitsfälle und fand unter den Erkrankungen des peripheren Neurons oder Nerven bei den Neuralgien einen vollkommenen normalen Kreatinstoffwechsel, d. h. es bestand keine Spontankreatinurie, die sich auch nicht durch Kreatinbelastung und Glycocolldarreichung hervorrufen

ließ. Die Mononeuritiden zeigten nur selten geringe Kreatinurie. Nur in den mit Muskelatrophien einhergehenden Fällen sah Kostakow Spontankreatinurie erheblicheren Grades, die bei rapidem, rasch zu Lähmungen führendem Verlauf am größten war, woraus die Beteiligung der Muskulatur erhellt. Wir fanden einmal in einem Falle von Ischias eine längere Zeit andauernde Spontankreatinurie von 250—300 mg. Gros sah in sieben Fällen von Poliomyelitis ant. starke Spontankreatinurie mit Beeinflußbarkeit durch Glycocoll, ein Befund, der von Kostakow bestätigt wurde. Kostakow ist, gestützt auf Untersuchungen an einem Falle von Poliomyelitis im Regenerationsstadium und einem, bei dem bereits irreparable Lähmungen eingetreten waren, der Ansicht, daß es sich in den Fällen von Gros ebenfalls um solche im Regenerationsstadium handelt; denn die sich wiederherstellende Muskulatur zeigte eine gute Toleranz gegenüber zusätzlich eingeführtem Kreatin, während die Verwertung in der irreparabel atrophierten Muskulatur sehr schlecht war. Mit Glycocoll ist auch nur im ersten Falle eine Mehrkreatinurie auszulösen. Neurale Atrophien zeigen dauernde Spontankreatinurie und scheinen sich sonst wie echte progressive Muskeldystrophie zu verhalten. Meyer beschreibt einen Fall von amyotropher Lateralsklerose, der bei niedrigem Gesamtkreatinin lange Zeit hindurch erhebliche Ausscheidung von Kreatin im Urin hatte. Kostakow gibt einen Fall von seit 10 Jahren bestehender amyotropher Lateralsklerose an, mit geringer Dauerausscheidung und wegen des Muskelschwundes erheblich herabgesetztem Kreatininkoeffizienten. Nach Kreatinbelastung und Glycocollzufuhr trat eine Änderung der Ausscheidung nicht ein. — Die spastische Spinalparalyse scheint wesentliche Änderungen des Kreatin- und Kreatininstoffwechsels nicht zu machen. Auch bei multipler Sklerose fand sich nur vereinzelt eine Spontanausscheidung von Kreatin, während zugeführtes Kreatin regelmäßig retiniert wurde. Die Lues cerebro-spinalis bedingt nach Kostakow keine Kreatinstoffwechselstörungen, während die progressive Paralyse und die Tabes dorsalis mit einer Dauerkreatinurie einhergehen, die nicht beeinflußbar ist. Kostakow ist der Ansicht, daß das Auftreten der Spontankreatinausscheidung bei genetisch so verschiedenen Krankheiten die Annahme eines spezifischen Charakters nicht zuläßt und daß ihr Entstehen sicher nicht auf eine einheitliche Ursache zurückzuführen ist.

Der Einfluß der innersekretorischen Drüsen auf den Kreatinstoffwechsel.

In neuerer Zeit wurden viele Untersuchungen über den Einfluß der Inkretdrüsen auf den intermediären Stoffwechsel angestellt, wobei auch wichtige Beziehungen zum Kreatinstoffwechsel aufgedeckt wurden. Es war erst einmal festzustellen, ob die Einflüsse des

innersekretorischen Apparates auf den Kreatinstoffwechsel direkt oder auf dem Wege über andere Hormondrüsen oder Hormone erfolgt. Die letztere Möglichkeit wird umso wahrscheinlicher, als es fast immer sehr schwer fällt, eine Störung eindeutig auf eine einzige Drüse zu beschränken. Es ist bei den mannigfachen Korrelationen gerade zwischen den innersekretorischen Organen so, daß der Ausfall oder die Alteration der Funktion nur einer Drüse das ganze fein ausbalancierte System ins Schwingen bringt und wir so meistens pluriglanduläre Störungen vor uns haben. Eine Einteilung wird sich auf die vorwiegende Beteiligung einer Drüse stützen müssen. Durch die Untersuchungen von Schittenhelm und Bühler wurden diese komplizierten Zusammenhänge weitgehend aufgedeckt und durch die Beobachtung der Wirkung verschiedener Hormone auf den Kreatinstoffwechsel weitere Klarheit geschaffen.

Nebenniere:

Im Muskel soll durch Adrenalin eine gesteigerte Kreatinbildung hervorgerufen werden. Vermehrte Bildung von Kreatin führt nach Brentano immer zur Kreatinurie, die nach Adrenalin tatsächlich auch beobachtet werden konnte. Adrenalin ruft in der Muskulatur eine Glycogenverminderung hervor, die nach Brentano in jedem Falle eine Kreatinurie zur Folge hat. Aber auch bei der Addisonschen Erkrankung kommt es zur Spontanausscheidung von Kreatin, die sich nach Schittenhelm und Bühler durch zweckmäßig über den ganzen Tag verteilte Verabfolgung von Rindenpräparaten zum Schwinden bringen läßt. Auch hier dürfte in der Störung des Muskelstoffwechsels die Hauptursache für die Kreatinausscheidung zu suchen sein. Die von verschiedenen Untersuchern vorgenommenen Beobachtungen des Kreatinstoffwechsels an nebennierenlosen Tieren ergaben eine verminderte Kreatinin- und eine vermehrte Kreatinausscheidung. Dabei sinkt regelmäßig der Phosphagengehalt des Muskels ganz erheblich ab, wahrscheinlich, weil der von der Milchsäureverbrennung abhängige Wiederaufbau gestört ist oder ganz ausbleibt. Die fehlende Resynthese des Phosphagens ist wahrscheinlich auch die Ursache der auffallenden Muskelschwäche bei Morbus Addison.

Schilddrüse:

Beziehungen zwischen Schilddrüse und Kreatinstoffwechsel sind schon lange bekannt. Nach Eimer, Beumer und Iseke, Buadze u. a. findet sich in den meisten Fällen von Basedow'scher Erkrankung eine Spontankreatinurie, die bei Myxoedem und Hypothyreose vermißt wird. Schittenhelm und Bühler konnten auch beim Basedow kein einheitliches Verhalten hinsichtlich der Kreatinurie feststellen. Sie fehlte in manchen Fällen vollkommen und war in anderen von Alter und Geschlecht der Patienten sowie von der Höhe der Grundumsatzsteigerung in keiner Weise

abhängig. Nach Beumer und Iseke ist die im Kindesalter immer zu findende, sog. physiologische Kreatinurie beim kindlichen Myxoedem aufgehoben. Schittenhelm und Bühler fanden unter acht Myxoedemfällen nur bei zwei Frauen im Klimakterium Spontankreatinurie, die sie auf die Keimdrüseninsuffizienz beziehen. Durch Verfütterung von Schilddrüsenstoffen ließ sich eine Kreatinurie erzeugen.

In Analogie mit der Steigerung des Energieumsatzes im Fieber wurde früher angenommen, daß die Stoffwechselsteigerung der Hyperthyreose die vermehrte Kreatinausscheidung bedinge. Tatsächlich ließ sich nachweisen, daß nach Verabfolgung von Schilddrüsenstoffen oder reinem Thyroxin eine Kreatinurie sich einstellte. Eimer hielt Störungen des Muskelkohlehydratstoffwechsels für die Ursache der Kreatinurie. Schenk fütterte thyreoidektomierte Kaninchen mit Schilddrüse und gelangte zu der Ansicht, allein die Schilddrüse reguliere die Menge des endogenen Kreatins und Kreatinins. Seit wir wissen, daß die Kreatinurie auf einer gesteigerten Neubildung und gleichzeitig zu geringen Verwertung beruht (Brentano), ist diese Ansicht nicht mehr haltbar, sondern es muß angenommen werden, daß auch das Thyroxin nur auf dem Wege über den Kohlehydratstoffwechsel der Muskulatur einen Einfluß auf Kreatinbildung und -ausscheidung auszuüben vermag.

Hypophyse:

Bei der großen Zahl der in der Hypophyse produzierten Hormone und bei deren dominanter Stellung im endokrinen System ist es von Interesse, festzustellen, ob sie einen Einfluß auf Kreatinstoffwechsel und Kreatinurie ausübt. Die engen Beziehungen zu den Keimdrüsen lassen derartige Zusammenhänge vermuten. Übersichtlich sind die Verhältnisse aber keineswegs. Schittenhelm und Bühler, denen wir ausgedehnte Untersuchungen auf diesem Gebiete verdanken, fanden, daß bei Hinterlappenerkrankungen keine Kreatinurie festzustellen ist, während sie bei Vorderlappenstörungen, besonders der Akromegalie, meist vorhanden ist. Interessant ist in diesem Zusammenhang eine von Myrwish und Schrire aufgestellte Hypothese, die sich auf die bei einem Falle von Akromegalie gefundene erhebliche Kreatinurie aufbaut. Sie sind der Ansicht, die Keimdrüse erlange erst durch ein Hypophysenvorderlappenhormon ihre Funktionstüchtigkeit. Die Keimdrüsen sollen eine hemmende Wirkung auf die Umwandlung von Kreatin in Kreatinin ausüben. Die bei der Akromegalie verstärkte Produktion des Vorderlappenhormons soll diese Hemmung verstärken, sodaß ein Teil des Kreatins als solches, ein anderer als Kreatinin im Urin ausgeschieden wird, eine Theorie, die von Schittenhelm und Bühler auf Grund ihrer Untersuchungen an Kastraten abgelehnt wird. Schittenhelm und Bühler untersuchten weiter die Wirkung der verschiedenen Hypophysenhormone auf Kreatinurien

anderer Genese. Sie sahen nach Prolan bei zwei Patienten mit eunuchoider Keimdrüseninsuffizienz einmal ein Verschwinden und einmal ein Bestehenbleiben der Spontankreatinurie. Das thyreotrope Hormon löste in zwei Fällen von Myxoedem eine Kreatinurie aus, die sonst bei Myxoedem nicht auftritt. Die Autoren beziehen das auf Prolan eintretende Verschwinden der Kreatinurie auf eine Anregung der Keimdrüsenfunktion und sehen darin eine Bestätigung ihrer Vermutung, daß Hypophysenpräparate nur auf dem Wege über die Keimdrüse einen Einfluß auf den Kreatinstoffwechsel auszuüben vermögen. Bei den Hypophysenhinterlappenhormonen konnten sie nur in einem Falle mit Orasthin eine Wirkung auf den Kreatinstoffwechsel bei Keimdrüseninsuffizienz feststellen.

Keimdrüsen:

Im Urin des gesunden erwachsenen Menschen findet sich kein Kreatin, während es bei Kindern immer gefunden wird, da diese es noch nicht verwerten können und deswegen wieder ausscheiden (B e u m e r). Aber auch Menschen in fortgeschrittenem Lebensalter scheiden Kreatin aus. Die Entdeckung, daß bei älteren Männern mit Kreatinurie die Keimdrüsenfunktion erloschen ist, weist auf deren Einfluß auf den Kreatinstoffwechsel hin. Während, wie schon betont, der Erwachsene zugeführtes Kreatin in Mengen bis zu zwei Gramm retiniert und verwertet, kommt es bei alten Leuten schon bei Belastungen mit 500 Milligramm zu vermehrter Ausscheidung. Die bei Kastraten und Eunuchen meist zu findende Kreatinurie weist ebenfalls auf den wesentlichen Einfluß der Keimdrüsen hin. Auch Frauen im Klimakterium zeigen eine Spontankreatinurie. Vor und während der Menstruation sowie während der Schwangerschaft wird Kreatin im Urin gefunden.

S c h i t t e n h e l m und B ü h l e r zeigten, daß bei erloschener Geschlechtsfunktion der größte Teil des parenteral zugeführten Kreatins wieder ausgeschieden wird. Verabfolgten sie aber gleichzeitig mit Kreatin Sexualhormon, Proviron, so ging die Ausscheidung erheblich zurück. Wurde bei bestehender Spontankreatinurie das Hormon ohne vorherige Kreatinbelastung gegeben, so verschwand das Kreatin aus dem Urin. Auch bei einem Mann, der wegen Tuberkulose der Hoden kastriert worden war und der eine sehr große Spontanausscheidung auswies, war durch nur kleine Provirondosen der Harn dauernd kreatinfrei zu halten, während nach Belastungen, wo er ohne Proviron das zugeführte Kreatin fast quantitativ wieder ausschied, eine sehr bedeutende Verminderung des Harnkreatins festgestellt wurde. S c h i t t e n h e l m und B ü h l e r erzielten an einer ganzen Reihe von Fällen ähnliche Ergebnisse. Bei zwei Patienten mit Muskeldystrophie und gleichzeitiger Keimdrüseninsuffizienz konnten sie den Harn mit Proviron nicht vollkommen kreatinfrei bekommen, doch war die ausgeschiedene Menge beträchtlich vermindert.

Das weibliche Sexualhormon Progynon wirkte ganz ähnlich, aber weniger eindeutig als bei Männern. Wir untersuchten eine Patientin mit leichten Ovarialstörungen, die eine Spontanausscheidung von bis zu 400 mg täglich hatte. Auffällig war, daß diese Patientin im Gegensatz zu dem zu erwartenden Verhalten nach 10 gr Kreatin per os keine Vermehrung der Spontankreatinurie aufwies, sondern mit 1340,9 mg nur ein Drittel der beim Normalen nach dieser Belastung auftretenden Menge ausschied. Die intravenöse Belastung mit 2 mal 2 Gramm Kreatin dagegen bedingte eine nicht unerhebliche Vermehrung der Ausscheidung. Wurden bei jeder Kreatininjektion noch 20 000 M. E. Progynon gespritzt, so trat zwar eine Verminderung der Ausscheidung auf, doch war der Harn nie ganz kreatinfrei zu bekommen. (Abb. 3 und Abb. 4.)

Eine Artspezifität der Hormone ist vorhanden, nur einmal fanden Schittenhelm und Bühler bei einer Patientin mit Muskeldystrophie und Spontankreatinurie, die mit Progynon nicht

Abb. 3.

Zeit	U	1 St.	2	3	4	5	6	7	8
2 gr. Kreatin i. v.	I	500	480	520	103	87	61	79	60
	II	227	390	281	110	150	227	131	100

Wiederholung des Versuchs mit 1 St. Pause.

Zeit	U	10 St.	11	12	13	14	15	16	17
2 gr. Kreatin i. v.	I	624	302	420	337	121	54	47	75
	II	131	254	189	101	72	19	30	22

Auffällige Untersch. d. Kreatininwerte!

I = Kreatin im Urin in mg

II = Kreatinin im Urin in mg

Abb. 4.

Zeit	U	1 St.	2	3	4	5	6	7	8
2 gr. Kreatin + 20 000 E. Progynon.	I	139	57	63	24	49	45	29	35
	II	122	171	69	133	81	99	85	105

Wiederholung des Versuchs mit 1 St. Pause.

Zeit	U	10 St.	11	12	13	14	15	16	17
2 gr. Kreatin + 20 000 E. Progynon.	I	151	49	50	21	17	22	31	24
	II	180	164	78	120	145	71	82	119

Starke Kreatininausscheidung.

zu beseitigen war, sofortiges Sistieren der Ausscheidung nach Proviron. Große Gaben weiblicher Sexualhormone können unter Umständen eine Kreatinurie veranlassen. Schrire und Zwarenstein stellten zur Klärung der Kreatinurie bei Schwangerschaft die Hypothese auf, daß das Keimdrüsenhormon die Umwandlung von Kreatin in Kreatinin hemmend beeinflusse, während das Hypophysenvorderlappenhormon die Kreatinbildung fördere. Da dieses während der Schwangerschaft gewaltig vermehrt ist, wäre die Kreatinurie damit erklärt. Bei der Kastration trat eine vermehrte Kreatininausscheidung auf, die durch Injektion von Keimdrüsenextrakten wieder zurückging. Das Vorderlappenhormon allein bewirkte bei normalen Kaninchen eine Ausschüttung von Kreatin. Die Kastrationswirkung soll nach Schrire und Zwarenstein sekundärer Natur und die Folge einer funktionellen Hypertrophie des Vorderlappens sein und zur Kreatinurie führen. Schittenhelm und Bühler erkennen für den Menschen diese Theorie nicht an, da sie bei einem Kastraten keine Vermehrung, sondern eine Verminderung der Kreatininausscheidung und eine beträchtliche Spontanausscheidung von Kreatin fanden. Die beiden Autoren äußern die Vermutung, daß die „Keimdrüse gewissermaßen die Hypophyse hemmt, ihre Wirkung auf den Kreatinstoffwechsel im Sinne einer Kreatinurie zu betätigen", betonen aber, daß bis jetzt nur die Verhinderung einer spontanen Kreatinausscheidung durch die Keimdrüse als sicher angenommen werden darf.

In der Schwangerschaft konnten durch zahlreiche Untersuchungen Abweichungen des Kohlehydratstoffwechsels festgestellt werden. Anselmino und Hoffmann teilten mit, daß in der Schwangerschaft die Muskulatur auf konstante Arbeitsreize hin viel mehr Milchsäure ins Blut gibt, was sie allerdings auf die Schilddrüsenwirkung bezogen. Schwund des Muskelglycogens veranlaßt nach Brentano immer Kreatinurie. Durch Gaben von Schwangerschaftshormon erzeugte Brentano eine Kreatinurie, bei der die Muskelglycogenverminderung nachgewiesen werden konnte. Es sind also Störungen des Muskelkohlehydratstoffwechsels für die Kreatinurie verantwortlich zu machen.

Pankreas:

Im Verlaufe des Diabetes mellitus tritt sehr häufig Kreatinurie auf, besonders in den schwereren, mit Acidose verbundenen Fällen (Krause und Kramer, Bürger und Machwitz, u. a.). Kreatinurie tritt aber nur bei gleichzeitiger Acetonurie auf (Bürger, Lauritzen), wobei die Ketonkörperausscheidung zeitlich als Folgeerscheinung der Kreatinurie imponiert. Es ist hier notwendig, etwas weiter auszuholen und erst die Verhältnisse des Kohlehydratstoffwechsels klarzulegen und aus diesen die Bedingungen für die Störungen des Kreatinstoffwechsels abzuleiten.

Diabetes ist die Folge einer Pankreasinsuffizienz oder, genauer ausgedrückt, des Fehlens des Pankreashormons; denn es dürfte sicher

sein, daß neben dem Fehlen der Inkretbildung auch Störungen der Inkretabgabe eine ursächliche Bedeutung bei der Entstehung des Diabetes mellitus haben. Es konnte nämlich gezeigt werden, daß in den meisten zur Sektion kommenden schweren Diabetesfällen morphologische Veränderungen am Inselapparat des Pankreas nicht zu finden sind. Es ist auch möglich, daß der Inselapparat vom Nervensystem aus im Sinne einer Hemmung der Inkretabgabe beeinflußt werden kann, sodaß der menschliche Diabetes mellitus nicht nur als eine Pankreaserkrankung allein aufzufassen ist.

Die Hauptwirkungsorte des Insulins sind Leber, Muskulatur, Blut und, in geringerem Maße, die Niere. Das Leberglycogen schwindet bei Pankreasinsuffizienz sehr rasch und es kommt zur Hyperglykaemie. Eine weitere Folge ist die Wanderung des Fetts aus den Depots in die Leber und die damit verbundene Lipaemie. Die gleichzeitig auftretende Glykosurie ist nicht die Ursache des Leberglycogenschwundes, sondern die primärdiabetische Störung liegt nach den bisherigen Anschauungen in der Unfähigkeit der Leber, das Glycogen zu fixieren. Dazu kommt das Unvermögen, aus zugeführtem Zucker wieder Glycogen aufzubauen. N a u n y n nannte diesen Vorgang Dyszooamylie. Insulin ermöglicht die Glycogenspeicherung in der Leber, wodurch die Dyszooamylie als Erscheinung des Insulinmangels gekennzeichnet sein dürfte. Ist die Leber hochgradig an Glycogen verarmt, so kommt es zur Glyconeogenie, d. h. der Zuckerbildung aus anderen Stoffen, vor allem zu einem Umbau von Fetten und Eiweißstoffen zu Glukose, sodaß der Organismus in seinem Eiweißbestand gefährdet wird. Nach Pankreasexstirpation und nach Phlorrhizinvergiftung ist die Leber hochgradig glycogenarm und stark fetthaltig. Das Bild der Phosphorvergiftung lehrt, daß Unfähigkeit zur Glycogenfixation und Unfähigkeit des Zuckerabbaus nicht gegenseitig bedingt sein müssen; denn wir finden schnellen Glycogenschwund, Unfähigkeit der Glycogenbildung, Blutzuckersenkung und starke Milchsäurebildung, also Zuckerabbau zu Milchsäure, während wir Hyperglykämie und Glykosurie vermissen (v. B e r g m a n n). Daraus geht hervor, daß die Dyszooamylie der Leber allein keinen Diabetes macht, sondern daß dazu noch die Unfähigkeit der Milchsäurebildung aus Dextrose kommen muß, um das Bild des Diabetes mellitus erstehen zu lassen. Auch dieses Unvermögen, Milchsäure aus Glycogen oder Dextrose zu bilden, wird durch Insulin zum Verschwinden gebracht und so die Richtigkeit dieser Erklärung bewiesen. Die Leber vermag mit dem Fehlen der Glycogenie und einer ordnungsgemäßen Glycogenolyse ihre stofflichen Aufgaben im intermediären Eiweiß- und Fettstoffwechsel nicht mehr zu erfüllen. Als Zeichen der Leberkohlehydratstoffwechselstörung kommt es neben der Lipaemie und Leberverfettung zum Auftreten von Ketonkörpern im Urin.

Nicht nur auf die Leber wirkt das Insulin, sondern auch auf die Skeletmuskulatur, in der beim Diabetiker nach Insulingabe eine Gly-

cogenanreicherung feststellbar ist. Die im Diabetes immer vorhandene Kreatinurie weist darauf hin, daß das Fehlen des Pankreashormons einen Schwund des Muskelglycogens bewirkt. In der Muskulatur des nichtdiabetischen Tieres läßt sich nach Brentano, ohne daß es zu Krämpfen zu kommen braucht, durch Insulin ein Glycogenschwund herbeiführen. Bissinger, Lesser und Zipf gelang es zu zeigen, daß man mit Insulin nicht nur Glycogen, sondern alle Kohlehydrate aus Blut und Geweben zum Verschwinden bringen kann, sodaß die Bildung einer sich unseren Nachweisen entziehenden und deshalb nicht faßbaren Form der Kohlehydrate angenommen werden darf. Wenn tatsächlich durch Insulin ein Glycogenschwund erzeugbar ist, müßte sich durch Insulin auch eine Kreatinurie auslösen lassen (Brentano).

Auf den Kohlehydratumsatz als solchen hat Insulin wohl kaum einen Einfluß; denn es ließ sich zeigen, daß der Muskel auch während des Diabetes die in ihm enthaltenen Kohlehydrate ohne Schwierigkeit verbrennt. Die Annahme, Insulin begünstige die Verbrennung des Zuckers, ist irrig; denn wie experimentelle Untersuchungen ergaben, unterscheiden sich die Gewebe des Normaltieres von denen des pankreasdiabetischen, was die Höhe des Zuckerverbrauchs betrifft, in keiner Weise. Insulin wirkt hemmend auf die in der Leberzelle bei Glycogenmangel eintretende Glyconeogenie, d. h. die Eiweiß- und Fettumwandlung zu Kohlehydraten. Die Glyconeogenie senkt den respiratorischen Quotienten, also muß der Quotient unter der Insulinwirkung ansteigen. Nicht die Glycogenladung an sich, sondern der durch Insulin geschaffene Zellzustand, der die Glycogenbildung ermöglicht, stellt die wirksame Bedingung der Dämpfung des Fett- und Eiweißumbaus dar (Geelmuyden und Laufberger, zit. n. Lichtwitz). Darum reagiert der diabetische Organismus auf Insulin noch eine Zeit lang mit Eiweiß- und Fettzerfall, bis er sich auf die neuen Verhältnisse umstellen konnte. Trotzdem wird im Diabetes mellitus der eingeführte Zucker fast vollkommen wieder ausgeschieden (Minkowski); er muß also in dieser Form unverbrennbar sein, was auf eine weitere, in der Muskulatur sitzende, durch den Insulinmangel bedingte Veränderung des Kohlehydratstoffwechsels schließen läßt. Die Unmöglichkeit der Zuckerverbrennung wird durch die Tatsache, daß große, vom Körper dringend gebrauchte Zuckermengen durch den Urin verloren gehen, nicht bewiesen. Die Ausscheidung in der Niere könnte schneller erfolgen als die verhältnismäßig langsam vor sich gehende Verwertung in der Muskulatur, eine Ansicht, die heute nicht mehr haltbar ist, da Brentano nachweisen konnte, daß auch im Muskel Glycogenolyse und Glycogenbildung äußerst rasch vor sich gehen. Es sei noch einmal betont, daß die Verbrennung der im Muskel enthaltenen Kohlehydrate im Pankreasdiabetes ungestört vonstatten geht. C. F. Cori zeigte, daß Insulin die Zuckeraufnahme in die Muskulatur günstig beeinflußt. Laquer gelang der

außerordentlich bedeutungsvolle Nachweis, daß Traubenzucker als solcher garnicht verbrannt wird, sondern daß er nur als Transportform der Kohlehydrate anzusehen ist. Erst die unter dem Einfluß des Insulins vor sich gehende Polymerisation zu Glycogen, eine an die Zellstruktur gebundene, intrazelluläre kolloidchemische Reaktion, macht den Zucker abbaufähig. Damit findet die trotz Kohlehydrathunger bestehende Hyperglykaemie und Glykosurie ihre Erklärung; denn sobald die Umlagerung zu Glycogen ausbleibt, wird der Zucker unverbrennbar. Auf die verwickelten Zusammenhänge mit dem Fettstoffwechsel, auf die über Hypothesen hinaus noch nicht gediehenen Versuche, die Insulinwirkung chemisch zu erklären, kann hier nicht eingegangen werden. Es sei nur noch darauf hingewiesen, daß beim Diabetes mellitus auch unzweifelhaft eine renale Komponente vorhanden ist; denn im beginnenden Diabetes ist die Niere unter allen Umständen zuckerempfindlich. Es handelt sich dabei um eine in der Nierenzelle vor sich gehende Konzentrationsleistung, die mit der Überschreitung der Blutzuckerschwelle einsetzt und zur Bildung von Glycogen führt, das dann in der Nierenzelle gespeichert wird. Erkrankt in späteren Stadien die Niere selbst, so wird dieser Sekretionsvorgang unmöglich und es kommt zu einem klinisch bekannten Schwinden der Glykosurie bei hohen Blutzuckerwerten.

Die Angriffsweise des Pankreashormons darf man sich nach der Theorie von L e s s e r folgendermaßen vorstellen: In der Leberzelle liegen Glycogen und diastatisches Ferment nebeneinander. Das Insulin soll diese nun derart beeinflussen, daß das räumliche Zusammentreten von Ferment und Glycogen gehemmt wird.

Die schon früher erwähnte Kreatinausscheidung im Diabetes hängt zweifellos auch mit dem Abbau von Körpereiweiß zusammen. B r e n t a n o zeigte, daß Kreatinurie immer mit einem Schwund des Muskelglycogens verbunden ist. Er nimmt einen Zusammenhang zwischen Glycogenschwund und Ketonkörperbildung in der Leber an. B ü r g e r hält die ausgeschiedene Gesamtkreatininmenge für abhängig vom Zustande der Muskulatur. Er macht auf die bei schwerer diabetischer Acidose immer vorhandene Lipaemie aufmerksam und weist darauf hin, daß das bei starkem Phosphatidabbau anfallende Cholin mit Harnstoff zu einer Kreatinbildung führen kann, eine Ansicht, die nicht unwidersprochen blieb.

Es ist heute nicht mehr richtig, im assimilatorischen und dissimilatorischen Geschehen in der Leber die für den Diabetes wichtigsten Vorgänge zu erblicken, sondern es muß, wie vor allem B r e n t a n o und G. v. B e r g m a n n es taten, unter allen Geweben der Skeletmuskel in den Mittelpunkt des Kohlehydratverbrauchs gestellt werden. Der Glycogenabbau zu Milchsäure, die Milchsäureresynthese, die mannigfachen chemischen Prozesse, die in diese Vorgänge eingreifen, das von B r e n t a n o immer nachgewiesene Auftreten der Kreatinurie bei jedem Schwund des Muskelglycogens, verweisen gerade auch bei der Erklärung der diabetischen Stoffwechselstörung

auf die außerordentlich wichtige Rolle des Muskelstoffwechsels. Eine Reihe von Autoren sehen in der Aufbauhemmung des Glycogens, andere in seiner Abbaubeschleunigung die wichtigsten zum Diabetes führenden Vorgänge. G. v. Bergmann weist darauf hin, daß, wenn man, wie es für viele Fermente gilt, die gleiche Diastase für beide Vorgänge — Aufbau und Abbau — verantwortlich macht, Insulin als Katalysator dieses fermentativen Geschehens wirken könnte. Insulin soll nach dieser Anschauung den assimilatorischen fermentativen Aufbau zu Glycogen bewirken. Ein Insulinmangel bedingt dann nach der gleichen Theorie eine Erschwerung der Glycogenbildung und der Glycogenfixation und damit eine erhöhte Glycogenolyse in der Leber und vor allem in der Muskulatur. Es resultiert dann ein pathologisch erhöhter Blutzuckerspiegel, in dem Staub einen Kompensationsvorgang für den Insulinausfall erblickt; denn entsprechend dem Massenwirkungsgesetz müssen durch Erhöhung der Zuckerkonzentration außerhalb der Zelle die intrazellulären Reaktionen zur Glycogenbildung und zum Zuckerabbau beschleunigt werden. Diese Theorie macht die Glyconeogenie aus Eiweiß und Fett besonders verständlich. Brentano sieht in den beim schweren Diabetes und auch sonst bei Glycogenschwund auftretenden Acetonkörpern Zwischenglieder dieses Umwandlungsvorgangs, die normalerweise nur deswegen nicht in Erscheinung treten, und zur Ketonaemie führen, weil sie von Muskeln, Niere und Lunge, dagegen nicht in der Leber, sehr schnell beseitigt werden. Auch sonst geht der Fettabbau über diese Stoffe; β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure sind normale Intermediärprodukte des Fettstoffwechsels, nur Aceton wird vom Organismus nicht bewältigt. Während man bisher der Ansicht war, die Ketonkörperbildung sei von den Verhältnissen in der Leber abhängig, hat Brentano die Hypothese aufgestellt, die Ketonkörpervermehrung in Blut und Urin sei die Folge eines pathologischen Muskelglycogenzerfalls. Dieser vermehrte Glycogenzerfall soll nicht nur im speziellen Falle des Diabetes mellitus, sondern weit darüber hinaus zu einer kompensatorischen, den Glycogenverlust deckenden Umwandlung von Fetten zu Kohlehydraten führen, die über Ketone zu Traubenzucker gehen soll. Hemmt man, wie Brentano es tat (Abb. 1 und Abb. 2), die Ketonkörperbeseitigung durch Adrenalin, so kann bei jedem Glycogenzerfall diese kompensatorische Ketonkörpererhöhung beobachtet werden. Für Brentano steht die Skeletmuskulatur mit ihrem Glycogenmangel, und nicht die Leber, im Mittelpunkt des gesamten Diabetesproblems, und der Muskel ist, was Ketonkörperbildung betrifft, der Leber übergeordnet. Somit verlieren die durch das Fehlen des Pankreashormons hervorgerufenen Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels ihren spezifischen Charakter und bilden nur mehr eine besondere Gruppe des pathologischen Glycogenzerfalls. „Finden wir doch", schreibt G. v. Bergmann, „gerade auch bei Diabetes, nicht anderes wie beim mit Urethan oder Thyroxin ver-

gifteten Tier jenen Gycogenzerfall, in der Muskulatur, entsprechend die erschwerte Glycogenbildung aus Traubenzucker, die Kreatinurie und die gesteigerte Ketonkörperbildung. Im Zentrum der diabetischen Stoffwechselstörung steht die Glycogenarmut, bezüglich die Erschwerung der Glycogenbildung in der Peripherie, vor allem in der Muskulatur, weniger in der Leber, sie wird durch Insulinmangel bedingt." Nach Brentano werden bei jedem Zerfall von Glycogen durch eine noch unbekannte Regulation die Fettreserven herangezogen, sodaß die vermehrte Ketonkörperbildung nicht nur als Zeichen des vermehrten Fettabbaus erscheint, sondern auch darauf hinweist, daß die Umwandlung von Fetten in Kohlehydrate über die Stufe der Ketone vor sich geht.

Die diabetische Stoffwechselstörung wird von Brentano (zit. n. v. Bergmann) folgendermaßen definiert: „Die gesunde Muskelzelle ist gewissermaßen bis zum Platzen mit Glycogen gefüllt, das sie mit Hilfe von Insulin aus einer Umgebung von der niedrigen Konzentration des normalen Blutzuckers schöpft. Auf der anderen Seite ist die diabetische Muskelzelle hochgradig glycogenverarmt, weil Insulinmangel besteht, sie lebt in einem enorm zuckerreichen Milieu oft mit erhöhtem Ketongehalt. Die geringe Glycogenbildung, die trotzdem noch erfolgt, wird ermöglicht unter Erhöhung des Zuckerdrucks unter Ketonkörperkonzentration in der Außenflüssigkeit. Der Diabetes ist also gekennzeichnet durch den paradoxen Zustand, daß sich die Zellen in einem enorm kohlehydratreichen Milieu befinden, während sie selbst schwersten Kohlehydratmangel leiden."

Brentano stellt also, das sei noch einmal betont, die Vorgänge in der Muskulatur in den Mittelpunkt des diabetischen Stoffwechselgeschehens, während er der Leber nur die Rolle der passiven Speicherung zuerkennt. Auf die vielseitigen Möglichkeiten einzugehen, die sich damit für die Therapie des Diabetes mellitus ergeben, würde den Rahmen dieser Arbeit erheblich überschreiten.

Experimentelle Untersuchungen.

Jahn ist der Ansicht, daß das Kreatin für den Glycogenbestand der Muskulatur verantwortlich ist. Brentano fand bei allen den Glycogenbestand der Muskulatur herabsetzenden Maßnahmen ein Ansteigen der Blutkreatinwerte und eine Ausscheidung im Urin. Da im Diabetes mellitus fast immer eine äußerste Glycogenverarmung der Muskulatur besteht, ist es von Interesse, zu untersuchen, wie sich der diabetische Organismus gegenüber zugeführtem Kreatin verhält. Jahn sah nach parenteraler Verabreichung von 3 Gramm Kreatin eine erhebliche Senkung des Blutzuckers und bezog diese auf eine Glycogenneubildung in der Muskulatur, da gleichzeitig aus einem Sinken des Milchsäurespiegels bei gleichbleibendem respiratorischen Quotienten auf eine Verminderung der Milchsäurebildung geschlossen werden durfte. Wir gaben nun in fünf Fällen von Diabetes ver-

schieden starken Grades einmal 0,5 und dann 1,0 gr Kreatin intravenös. Es kam, wie Abb. 5 und Abb. 6 zeigen, in fast allen Fällen zu einem mitunter sehr erheblichen Absinken des Blutzuckers. Diejenigen Patienten, die auf die geringere Kreatinmenge (0,5 gr) mit einem nur unwesentlichen Rückgang der Blutzuckerwerte reagierten, zeigten bei Injektion von 1 gr. Kreatin eine Verringerung um 50 bis 100 mg %. Es bestand bei allen diesen Fällen eine Spontankreatinurie mittleren Grades, 200—300 mg in 24 Stunden, die durch die Injektion verstärkt wurde. Interessant ist noch das Verhalten des Patienten K. A., der Nüchternwerte (ohne Insulin) zwischen 140 und 290 mg % aufwies und in beiden Fällen die Kreatininjektion mit einer erheblichen Blutzuckersenkung beantwortete.

Zum Vergleich wurde dann die Kreatinwirkung an dem durch Dextrosebelastung erhöhten Blutzucker stoffwechselgesunder Versuchspersonen untersucht, nachdem wir festgestellt hatten, daß der normale Blutzucker durch Kreatin nicht beeinflußt wird. Auch hier fanden sich (Abb. 7) beträchtliche Senkungen mitunter bis zu hypoglykaemischen Werten. Nur einmal erhielten wir in einem Falle von Lues cerebri eine Steigerung der Werte gegenüber der einfachen Dextrosebelastung. War die Senkung verlangsamt, konnte also auf einen gewissen Mangel an endogenem Insulin geschlossen werden, so behob Kreatin diese Insuffizienz der Zuckerkurve sofort. Das

Abb. 5.

Diabetes mellitus.

Name	N.	20'	40'	60'	90'	120'	180'
H. A.	181	183	172	220	188	184	—
S. M.	160	124	155	138	145	125	125
G. K.	243	245	251	247	216	243	—
F. J.	298	280	259	263	231	225	225
K. A.	141	136	120	112	124	119	129

Abb. 6.

0,5 gr Kreatin intravenös.

Name	N.	20'	40'	60'	90'	120'	180'
H. A.	220	260	208	200	188	176	172
S. M.	179	159	160	138	135	129	128
G. K.	223	210	196	192	186	174	167
F. J.	291	275	238	226	221	220	219
K. A.	245	184	185	183	141	122	123

1 gr Kreatin intravenös.

Bei all diesen Fällen von Diabetes mellitus bestand eine Kreatinurie mittleren Grades (200—300 mg).

erst zu beobachtende Absinken der Ketonkörper, ein Teil der Insulinwirkung, schlägt dann in Steigerung um. Es sei hier auf die von Jahn zur Erläuterung dieser Zusammenhänge unternommenen Arbeitsversuche mit Dextrosebelastung hingewiesen, die die Verbindung zwischen Muskelarbeit und Milchsäureproduktion einerseits, die

Abb. 7.

Stoffwechselgesunde Versuchspersonen.

I = 40 gr Dextrose p. o.

II = 40 gr Dextrose p. o. + 1 gr Kreatin i. v.

Name	V	Ntrn.	20'	40'	60'	90'	120'
H. J.	I	87	150	187	153	121	104
	II	89	102	146	148	105	92
B. A.	I	85	115	147	139	122	111
	II	90	155	197	182	170	166
Sch. K.	I	95	117	139	160	98	76
	II	89	74	78	115	60	66
S. W.	I	96	139	163	124	103	95
	II	95	131	154	105	81	78
F. S.	I	90	154	165	119	111	90
	II	90	122	127	105	97	79

Blutzuckerkurven von Stoffwechselgesunden.

Vorgänge in der Leber mit ihrem Einfluß auf den Ketonkörperspiegel andererseits, sowie die diesen übergeordnete Insulinwirkung und das Verhalten der von diesen Faktoren wechselseitig beeinflußten Blutzuckerkurve darlegen. Jahn folgert aus diesen Versuchen einmal eine Regulationsstörung des Zuckerstoffwechsels und eine den verschiedenen Bedürfnissen angepaßte, unterschiedliche Beeinflußbarkeit der Organe durch Insulin.

Die Abb. 8 bestätigt im wesentlichen die Angaben Jahn's. Die intravenöse Injektion von 3 gr Kreatin setzt in einem Falle von schwerem Diabetes den Blutzucker um mehr als 100 mg % herab, wobei es gleichzeitg durch Acetonkörperausschüttung in der Leber zu einer schweren Acidose kam. Hieraus geht hervor, daß Kreatin im Gegensatz zu Insulin in der Leber keine Glycogenbildung veranlaßt. Koplowitz fand eine Herabsetzung des Blutzuckerspiegels durch Kreatin nur in schweren Diabetesfällen und schloß daraus, daß die Verarmung der Leber an Glycogen die Voraussetzung für die Blutzuckersenkung durch Kreatin sei. Diese Ansicht läßt sich mit unseren Ergebnissen nach Dextrosebelastung an stoffwechselgesunden Versuchspersonen (Abb. 7), bei denen sicher keine Verminderung des Leberglycogens bestand, nicht in Einklang bringen. Die Zusammenhänge scheinen doch komplizierter zu sein. Beim

Abb. 8.

Kreatinwirkung bei Diabetes mellitus.

Untersuchung:	N.	30'	60'	90'	120'	150'	180'
Blutzucker mg%	289	265	210	198	195	180	177
Kreatinin-Urin mg	220	600	560	300	240	160	240
Kreatin-Urin mg	180	1150	980	700	470	440	350
Keton-Körper-Urin mg	60	40	110	130	150	730	980
Keton-Körper-B. mg%	8	8,2	8,1	9	12	13	18

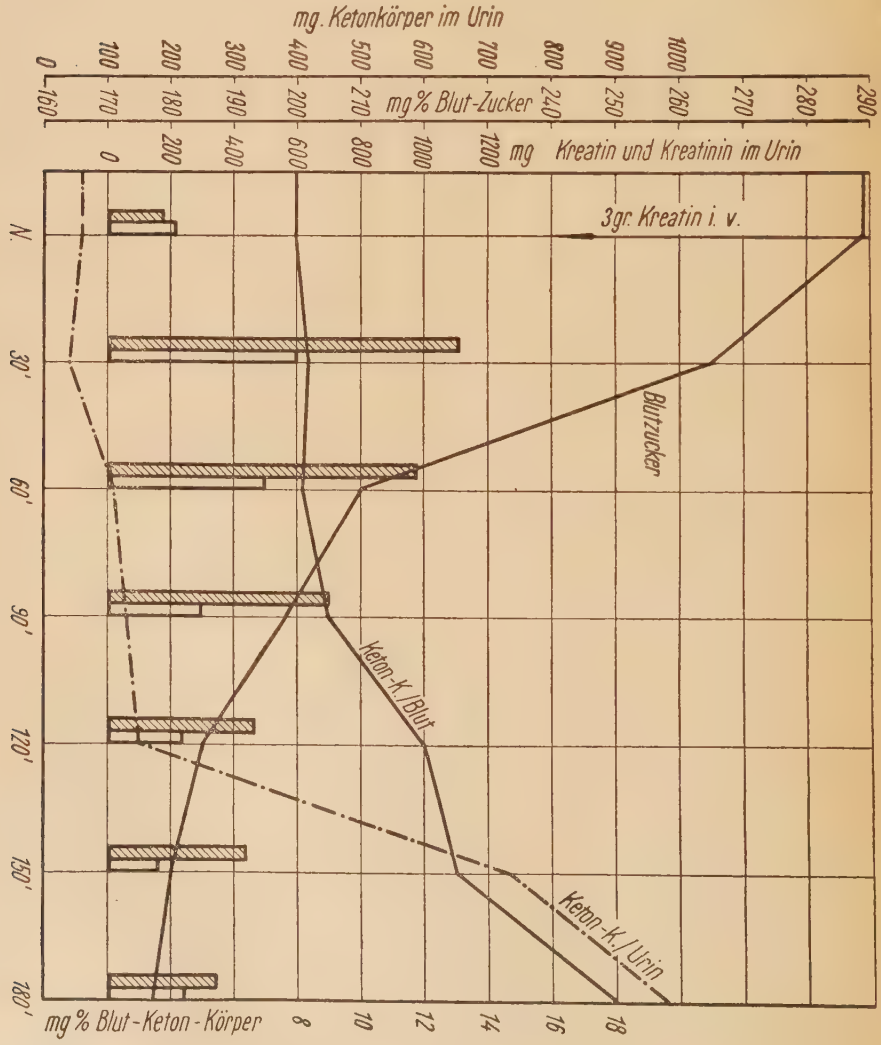
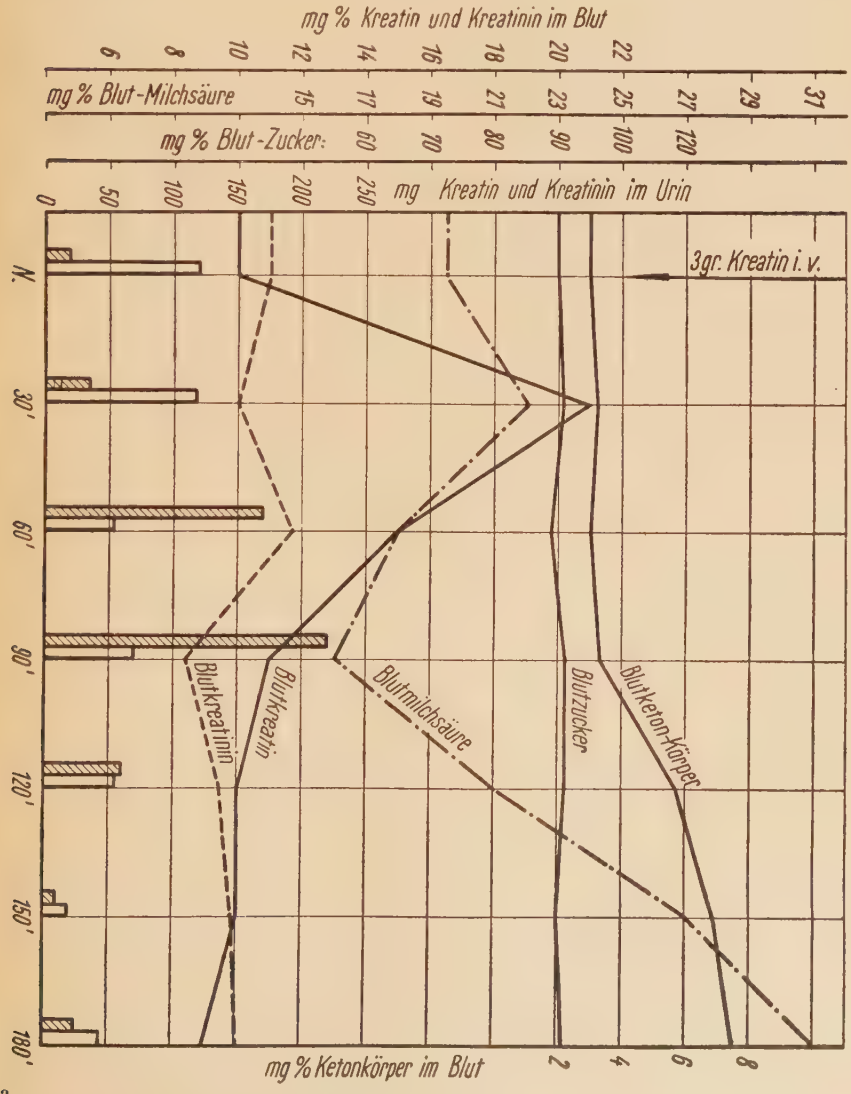


Abb. 9.
Kreatinwirkung beim Stoffwechselgesunden.

Untersuchung:	N.	30'	60'	90'	120'	150'	180'
Blutzucker mg%	90	91	89	91	91	90	91
Milch-S. B. mg%	19,5	22	18	16	21	27	31
Keton-K. B. mg%	3	3,2	3	3,3	5,7	6,9	7,5
Kreatin-B. mg%	10	21	15	11	10	10	9
Kreatinin-B. mg%	11,2	10	11,7	8,4	9,5	9,8	10
Kreatin-U. mg	20	35	170	220	60	10	25
Kreatinin-U. mg	120	117	56	70	55	20	45



Diabetiker jedenfalls kann aus der starken Ketonkörperbildung nach Kreatin geschlossen werden, daß eine Glycogenanreicherung in der Leber sicher nicht stattfindet, da diese, ein Teil der Insulinwirkung, mit einer Senkung der Blutketonwerte einhergeht. Nach Brentano ist die wichtigste durch den Insulinmangel bedingte Störung die Erschwerung der Glycogenbildung in der Peripherie, vor allem in der Muskulatur. In der Erhöhung der Blutketonwerte sieht Brentano einmal ein Zeichen vermehrten Fettabbaus und einer kompensatorischen Glycogenneubildung aus Fetten. Es darf die auch in unserem Falle gefundene Blutzuckersenkung mit einer Glycogenvermehrung in der Muskulatur in Zusammenhang gebracht werden, wobei über den Mechanismus dieser Kreatinwirkung noch keine näheren Angaben gemacht werden können.

Der gleiche Versuch an einer nichtdiabetischen Versuchsperson (Abb. 9) ergibt als auffälligsten Befund eine sehr erhebliche Senkung der Milchsäurewerte nach anfänglicher geringer Steigerung und bei konstantem Blutzucker. Aus diesem Befund, der ebenfalls ein Zeichen der Insulinwirkung ist und den Jahn sowie Bauer, Kuhn und Heckscher auch erhoben, kann auf eine durch Insulin bewirkte Verbrennungssteigerung der Kohlehydrate geschlossen werden, wodurch die Oxydation eines Teiles der Milchsäure die Resynthese des anderen ermöglicht. Jahn fand nach Kreatininjektion eine Tendenz zur Einschränkung der Verbrennungsvorgänge bei gleichbleibendem respiratorischem Quotienten, also eine Beteiligung der Kohlehydrate, und deutet daraus die Kreatinwirkung als Hemmung der Milchsäurebildung. Auch Mystkowski fand eine Hemmung der Glycogenolyse durch Kreatin. Nach Brentano findet bei Insulinmangel, also bei Diabetes, eine Erschwerung der Glycogenbildung und -fixation bei erhöhter Glycogenolyse statt. Hemmt Kreatin tatsächlich die Glycogenolyse, so wäre das Verschwinden des Zuckers aus dem Blut erklärt. Die in unserem Versuch auftretende Steigerung der Ketonwerte könnte dann im Sinne Brentano's als Anregung der Glyconeogenie aus Fett aufgefaßt werden. In dieser Hemmung der Glycogenolyse und Förderung der Glycogenbildung und Glycogenfixation kann man eine Unterstützung der zum gleichen Ziele führenden Insulinwirkung erblicken. Jahn verlegt diese Vorgänge in die Leber und sieht darin eine Bestätigung der Ansicht von Koplowitz, nämlich, daß die Blutzuckersenkung durch Kreatin nur bei Schwund des Leberglycogens möglich sei, während wir, gestützt auf unsere Versuche an Stoffwechselgesunden, mit Brentano in der Muskulatur den primären Angriffsort erblicken und die beim Gesunden bei Glycogenbedarf auftretende Ausschwemmung des Leberglycogens als Folge des durch die Glycogenbildung in der Muskulatur erhöhten Bedarfs ansehen. Die beim Normalen nach Kreatin auftretende Ketonkörpervermehrung (Abb. 9) bestätigt diese Ansicht.

Beim Diabetiker äußert sich der Einfluß des Kreatins auf den

Kohlehydratstoffwechsel des Muskels in einer Senkung der erhöhten Blutzuckerwerte. Abb. 10 zeigt eine Dextrosebelastung bei Diabetes. Der Rückgang der erhöhten Blutzuckerwerte ist stark verzögert. Darauf gaben wir der gleichen Patientin intravenös Dextrose und Kreatin (Abb. 11), und erhielten starke Reduktion der erhöhten Werte bis unter den Ausgangspunkt, also ein völliges Ausbleiben des oben beobachteten, verzögerten Absinkens. Die anfängliche Steigerung ist der bekannten reaktiven Zuckerausschüttung durch vermehrten Verbrauch zuzuschreiben. Es resultierte ein normaler Verlauf der Belastungskurve, wie er sonst nur unter dem Einfluß des Insulins beobachtet wird. Gleichzeitig fanden wir wieder eine Senkung der Milchsäurewerte, also Hemmung der Glycogenolyse und Steigerung des Blutketonkörperspiegels, während Dextrose allein bei bestehender Kreatinurie nicht zur Glycogensynthese führte, ein auch von Brentano erhobener Befund, sondern, wie die Steigerung der Milchsäurewerte beweist, darüber hinaus noch stärkere Glycogenolyse veranlaßte.

Abb. 12 zeigt, ebenfalls bei einem Diabetiker, den Einfluß von Insulin, Kreatin und von beiden zusammen auf den Blutzucker. Die durch 2 gr Kreatin bewirkte Senkung führt zu niedrigeren Werten als die durch 10 Einh. Insulin herbeigeführte, jedoch sind beide Kurven in ihrem Verlauf durchaus ähnlich. Gaben wir Insulin und Kreatin in den oben angegebenen Mengen zusammen, so lagen die Werte noch niedriger als die der Kreatinwirkung auf die Blutzuckerkurve. Die Blutketonkörper erreichten, wie nicht anders zu erwarten war, im letzteren Fall bei gleichzeitiger Applikation von Insulin und Kreatin bei weitem nicht die hohen Werte der Kreatinwirkung allein. Leichte Diabetesfälle verhalten sich beim gleichen Versuche etwas anders. Insulin und Kreatin setzten, jedes für sich, bei unseren Versuchspersonen, den Blutzucker etwa gleich stark herab.

Verabfolgt man aber gleichzeitig Kreatin und Insulin, so liegt die dann erhaltene Blutzuckerkurve etwas über den beiden Einzelkurven. Wir schlossen daraus, daß vielleicht die Leber durch Zuckerausschüttung, die im leichten Diabetes ja wohl noch möglich ist, eine Senkung des Blutzuckers zu hypoglykaemischen Werten verhindert. Merkwürdig war weiter, daß unter dem Einfluß von Insulin und Kreatin die zuerst eingetretene Senkung der Blutketonwerte in eine Steigerung umschlug. Um dieses überraschende Verhalten zu erklären oder wenigstens verständlicher zu machen, unternahmen wir folgende Versuche: An einem Stoffwechselgesunden wurde die Frage geprüft, wie sich der normale Blutzuckerspiegel, der sich bekanntlich einer Beeinflussung durch Kreatin entzieht, gegenüber der Applikation von Insulin und Kreatin verhält und welche Schlüsse sich aus dem Verhalten der Leber ergeben. Nachdem wir in Fällen von leichtem Diabetes feststellen konnten, daß die bei kombinierter Darreichung von Insulin und Kreatin erhaltene Blutzuckerkurve nicht die niedrigen Werte erreicht wie wir sie bei Einzelapplikationen der beiden Stoffe

Diabetes mellitus.

Abb. 10.

Untersuchung:	N.	20'	40'	60'	90'	120'
Blutzucker mg%	187	202	245	224	218	220
Milch-S. B. mg%	18	20,2	15,1	19	18,7	17,9
Keton-K. B. mg%	12	14,2	10,4	8,9	7,3	9,4

20 gr Dextrose i. v. Verzögerter Rückgang.

Abb. 11.

Untersuchung:	N.	20'	40'	60'	90'	120'
Blutzucker mg%	184	195	213	176	165	170
Milch-S. B. mg%	12	15,7	10,1	9,4	8,3	9,7
Keton-K. B. mg%	11,5	18,4	11,7	12,6	13,8	12,3

20 gr Dextrose i. v. + 2 gr Kreatin i. v.

Abb. 12.

Untersuchung:	N.	30'	60'	90'	120'	150'
10 E Insulin:	251	220	612	198	180	201
2 gr. Kreatin:	255	213	191	187	173	162
Keton-K. B. mg%	11,5	13,2	15,7	19,4	17,1	13,9
10 E I.+2 gr. Kr.	248	205	183	177	162	158
Keton-K. B. mg%	10,9	13	11,8	16,5	17	12,1

Intravenöse Belastungen bei Diabetes mellitus mit Insulin, Kreatin und Insulin + Kreatin, unter Beobachtung des Ketonkörperspiegels im Blut.

erzielten und daraus schlossen, daß es zur Mobilisierung in der Leber noch vorhandener Glycogenreserven gekommen sein müsse, wäre ein ähnliches Stoffwechselverhalten auch beim Normalen zu erwarten gewesen. Abb. 13 und Abb. 14 zeigen aber, daß beim Normalen die Kreatininjektion die Insulinwirkung erheblich unterstützt, ohne daß es zur Ausschüttung von Zucker ins Blut kommt, da der Rückgang des Ketonkörperspiegels die Leberwirkung des Insulins anzeigt. Im leichten Diabetes scheinen die Glycogenreserven labiler, leichter angreifbar zu sein, sodaß es schon bei höheren Blutkonzentrationen zur Glycogenolyse kommt. Auch diese Glycogenolyse dürfte, da der respiratorische Quotient gleich bleibt, also keine Zunahme der Kohlehydratverbrennung erfolgt (J a h n), sekundärer Natur sein und durch den bei der gesteigerten Assimilation in der Muskulatur erhöhten Kohlehydratbedarf bedingt werden.

Ganz anders werden die Verhältnisse aber, wenn man bei einer stoffwechselgesunden Versuchsperson den Blutzuckerspiegel durch perorale oder intravenöse Dextrosebelastung erhöht und dann den Einfluß von Insulin und Kreatin beobachtet. Wir gaben an auf-

Abb. 13.

Untersuchung:	N.	30'	60'	90'	120'	150'
Blutzucker mg%	89	93	81	67	95	92
Milch-S. B. mg%	12,4	10,1	11	11	11,7	11,9
Keton-K. B. mg%	6,3	9,5	8,7	8,5	9,1	7,8

10 Einh. Insulin.

Abb. 14.

Untersuchung:	N.	30'	60'	90'	120'	150'
Blutzucker mg%	90	92	71	68	62	79
Milch-S. B. mg%	18,3	12,5	11,7	10,5	13,9	16,8
B. Keton-K. mg%	7,5	3,2	4,9	9,4	11,7	10,1

10 Einh. Insulin + 3 gr Kreatin i. v.

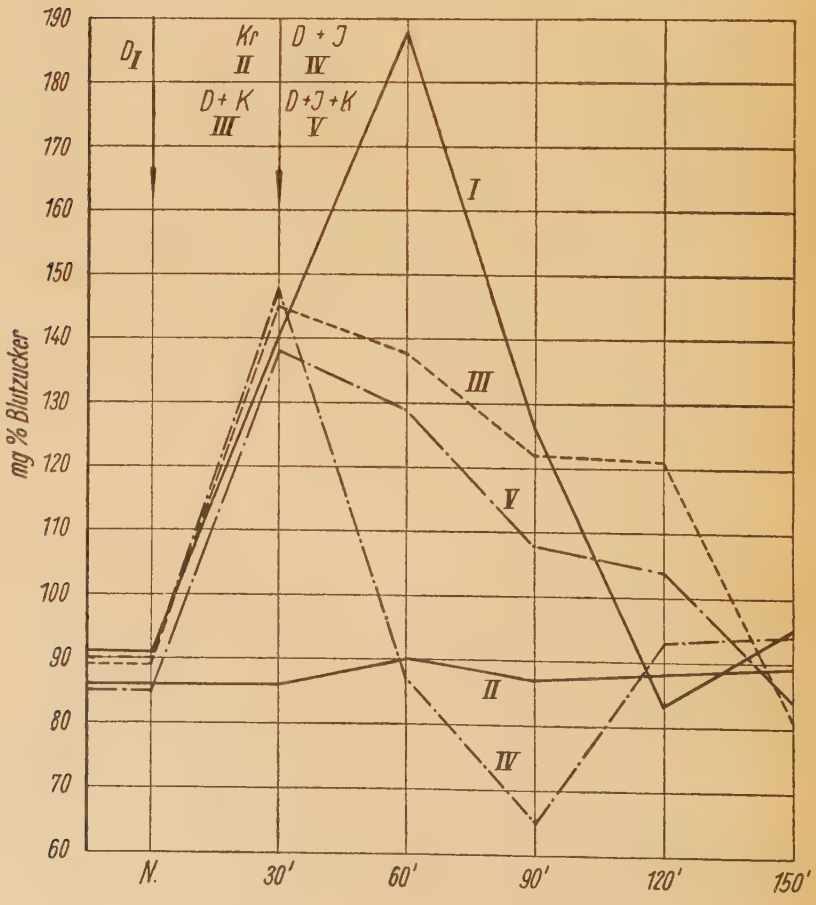
einanderfolgenden Tagen einmal Dextrose + Insulin, dann Dextrose + Kreatin und schließlich Dextrose + Insulin + Kreatin. Die Ergebnisse sind in Abb. 15 und 16 zusammengestellt. Wir fanden eine Bestätigung unserer früheren Versuchsergebnisse hinsichtlich der Kreatinwirkung auf den normalen und den durch Belastung erhöhten Blutzuckerspiegel. Der normale Spiegel bleibt unbeeinflußt, der erhöhte wird erheblich gesenkt. Insulin allein senkt den Blutzuckerspiegel stärker als Kreatin. Von dem bei Diabetes immer zu beobachtenden gleichartigen Verlauf der beiden Kurven war diesmal keine Rede. Das auffallendste Ergebnis war jedoch, daß die Kurve für Dextrose + Insulin + Kreatin zwar noch unter der Kreatin-, aber weit über der Insulinkurve verläuft. Diese Kurve zeigt in ihrem Verlauf weitgehende Ähnlichkeit mit der Kreatinkurve, aus der auf ein Überwiegen der Kreatinwirkung bei der kombinierten Verabfolgung geschlossen werden darf. Sollte diese Ansicht zutreffen, was wir wegen der nicht allzugroßen Zahl (8) der untersuchten Fälle — auch wenn wir immer die gleichen Ergebnisse erhielten — nicht ohne weitere Befunde behaupten möchten, so wäre der Schluß berechtigt, daß beim Normalen, im Gegensatz zum Diabetiker, Kreatin die Wirkung des exogenen Insulins nicht unterstützt, sondern im Gegenteil hemmt. Es sei dazu noch bemerkt, daß die intravenöse und perorale Darreichung zu den gleichen Ergebnissen führten, wenn auch bei letzterer größere Mengen verabfolgt werden mußten. Weitere 5 Blutzuckerkurven dieser Art bei peroraler Belastung sind in Abb. 17 zusammengestellt.

Belastungen am Stoffwechselgesunden. Peroral.

Blutzuckerkurven.

Abb. 15.

Belastung	N.	30'	60'	90'	120'	150'
I. 100 gr. Dextrose	91	140	188	126	83	95
II. 10 gr. Kreatin	86	86	90	87	88	89
III. 100 gr. Dextr. + 10 gr. Kr.	89	145	138	122	121	81
IV. 100 gr. Dextr. + 15 E. Ins.	90	148	87	65	93	94
V. 100 gr. D. + 15 E. I. + 10 g Kr.	85	138	129	108	104	84



Intravenöse Belastungen am Stoffwechselgesunden.

Blutzuckerkurven.

Abb. 16.

Belastung	N.	30'	60'	90'	120'	150'
I. 10 gr. Dextrose	97	141	175	135	85	95
II. 2 gr. Kreatin	95	94	90	94	95	95
III. 10 gr. Dextr. + 2 gr. Kreat.	90	139	129	111	82	80
IV. 10 gr. Dextr. + 10 E. Ins.	93	145	74	87	79	101
V. 10 gr. D. + 10 E. I. + 2 g Kr.	89	142	120	108	80	84

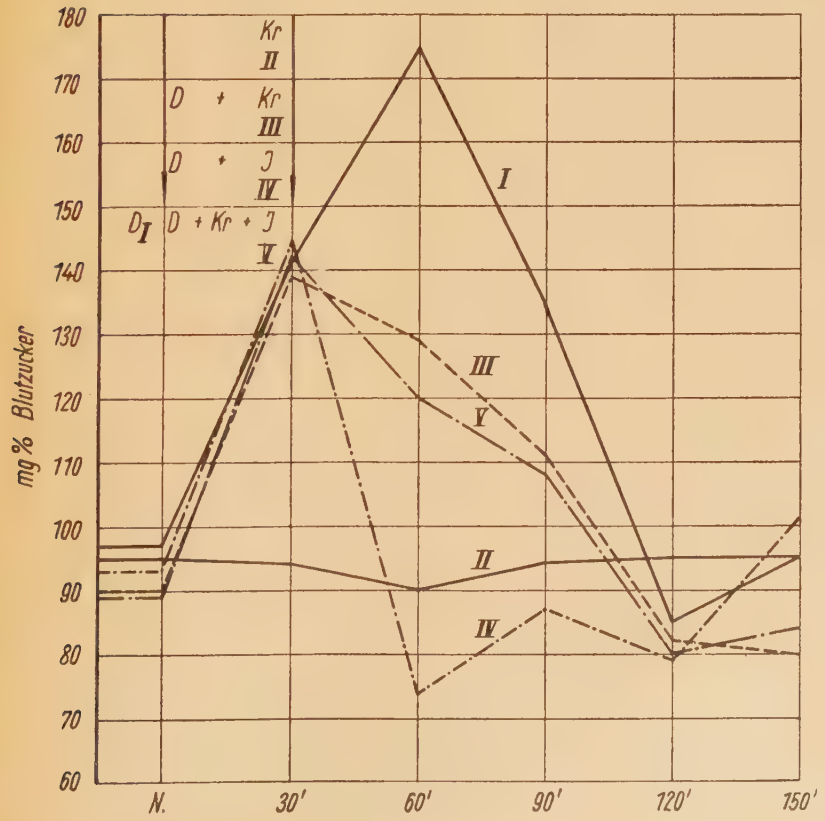


Abb. 17.

N.	30'	60'	90'	120'	150'
90	239	177	159	151	96
91	156	149	90	78	111
86	156	141	77	73	101
86	160	149	118	104	84
92	148	125	104	93	81

Blutzuckerkurven Kreatin + Insulin + Dextrose.

Es scheint also, wie aus allen diesen Versuchen ersichtlich sein dürfte, eine sich ausschließlich im Muskelstoffwechsel auswirkende Beziehung zwischen Kreatin- und Insulinwirkung zu bestehen. Jahn leitet aus der Beeinflussung der hyperglykaemischen Kurve durch Kreatin ab, daß dieses, neben Insulin natürlich, für den Glycogenbestand der Muskulatur verantwortlich sei. Brentano dagegen erkennt dem Kreatin einen direkten Einfluß auf die Muskelzelle nur in seiner Verbindung mit Phosphorsäure, als Phosphagen, zu, und sieht in der von ihm bei jedem Muskelglycogenzerfall gefundenen Kreatinurie nur ein Symptom eines unspezifischen „Symptomkomplex des pathologischen Glycogenzerfalls in der Skeletmuskulatur". Nach Jahn beschleunigt Kreatin unter dem Einfluß des Insulins die Glycogenbildung aus Zucker, hemmt die Kohlehydratverbrennung und sichert so den Glycogenbestand der Muskulatur. Wir stimmen Jahn hierin bei, legen aber besonderen Wert auf die Feststellung, daß dieser Einfluß des Kreatins sich hauptsächlich in der Muskulatur geltend macht.

Wir gaben nun einer Reihe von Patienten erhebliche Kreatinmengen per os, um möglichst viel zur Resorption zu bringen und kontrollierten durch mehrere Tage hindurch die Ausscheidung. Gleichzeitig mit Kreatin gaben wir Dextrose, einmal, weil wir vorher festgestellt hatten, daß dann mehr Kreatin retiniert wird, und dann, um die Kreatinwirkung, die ja bei normalem Blutzuckergehalt nicht einsetzt, überhaupt erst zu ermöglichen. Die Patienten, die stoffwechselgesund waren und solange fleischfrei ernährt wurden, bis im Urin kein Kreatin mehr auftrat, schieden in vier Tagen insgesamt (Durchschnitt) 6,0409 gr der zugeführten 10 gr wieder aus, wobei erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchspersonen bestanden. Die höchste Kreatinausscheidung war dort vorhanden, wo die gleichzeitig vorgenommene Milchsäurebestimmung erhöhte Werte ergab, wo also eine erhöhte Glycogenolyse angenommen werden durfte. Dann unternahmen wir die gleichen Versuche, nur gaben wir außerdem noch Insulin. Die Durchschnittsausscheidung betrug diesmal nur 4,877 gr, sodaß durch Insulin durchschnittlich 1,16 gr Kreatin mehr retiniert wurden. Es wäre von Interesse, diese Befunde an Patienten mit Muskeldystrophie nachzuprüfen, weil

Belastungen an Stoffwechselgesunden.

Abb. 18.

N.	Milch-S. Vor- u. Vers. Tag.	Kreatinin mg.	Kreatin mg.	Bl.-Z. 30, 60, 90, 120 150' nach Belastung m. Kreat. + Dextr.
		1610	3377,92	N. 89
	20,2 mg%	533,4	1542,9	30' 122
S.		868,7	364,588	60' 140
	19,5 mg%	774,2	2637,2	90' 134
			———	120' 134
			7922,608	150' 120
		1040	4384,8	N. 85
	17	820	812	30' 135
Sch.	16,1	942	570	60' 130
		872	500,8	90' 125
			———	120' 130
			6267,6	150' 119
		954,8	597	N. 90
	12,8	187,56	597	30' 125
Z.		360	1131	60' 137
	12,3	429	1033	90' 132
			———	120' 132
			3358	150' 119
		1878,4	2431,5	N. 95
	12,5	1152	987,98	30' 139
K.		754,6	902,82	60' 135
	12,5	972	161,68	90' 140
			———	120' 120
			4483,98	150' 111
		1324,4	6196,5	N. 98
	18,9	920	1967,3	30' 131
E.		541	91,6	60' 140
	19,4	396,4	16,9	90' 140
			———	120' 128
			8172,3	150' 110

Gegeben wurden in diesen 5 Fällen insgesamt 50 gr Kreatin. Am Versuchstage und an den drei darauf folgenden Tagen wurden insgesamt 30204,38 mg wieder ausgeschieden. Von dieser Zeit ab war die Ausscheidung so minimal, daß die Werte innerhalb der Fehlergrenze der Methode lagen.

Durchschnittsausscheidung: 6040,898 mg.

Belastungen an Stoffwechselgesunden.

Abb. 19.

N.	Kreatinin mg	Kreatin mg	Blutzucker 30, 60, 90, 120, 150' n. Belastung
	950,6	2957,2	N. 90
	789,9	680,5	30' 239
D.	884	279,56	60' 177
	412	218,08	90' 159
			120' 151
		4135,34 mg	150' 96
	507,9	5493,8	N. 91
	741,5	774,07	30' 156
	1331,2	253,7	60' 149
K.	621,5	138,5	90' 91
			120' 78
		6660,07 mg	150' 110
	1044,8	3024,004	N. 86
	921	639,74	30' 156
	721,6	269,9	60' 141
Sch.	920	205,9	90' 77
			120' 73
		4139,544	150' 101
	418,47	2586,54	N. 85
	340,7	1269,08	30' 160
	361,8	162,817	60' 149
E.	295,74	228,7	90' 118
			120' 104
		4247,237	150' 84
	1340,9	4080,7	N. 92
	643,5	557,96	30' 148
Sch.	1014,05	288,98	60' 125
	541,7	277	90' 104
			120' 93
		5205,64	150' 81

Gesamtaufnahme an Kreatin: 50 gr.
Gesamtausscheidung: 24387,83 mg
Durchschnittsausscheidung: 4877,56 mg
Gegeben wurden 10 gr Kreatin p. o. + 100 gr Dextrose + 15 Einh. Insulin.

sich daraus Hinweise auf die Therapie ergeben könnten. Unter den hier untersuchten Patienten waren zwei mit akuter Ischias und mit einem akuten Infekt, bei denen nach Brentano erhöhter Glycogenzerfall besteht und die eine verminderte Kreatinretention erkennen ließen. Zwei Patientinnen mit mittelstarker Spontankreatinurie ließen die sonst auf Kreatinzufuhr vermehrte Ausscheidung unter Insulin vermissen und waren außerdem durch Progynongaben im Sinne einer Verminderung der Kreatinausscheidung viel leichter zu beeinflussen als sonst. Diese Versuche sprechen dafür, daß dem Kreatin in der Muskulatur über die ihm von Brentano zugebilligte Rolle hinaus erhöhte Bedeutung zukommt, vielleicht im Sinne Jahn's, wenn wir auch der Ansicht sind, daß kompliziertere, noch unbekannte Stoffwechselvorgänge angenommen werden müssen.

Neuere Untersuchungen (Jahn, Brentano) haben ergeben, daß die großen individuellen Unterschiede in der Reaktion auf Kreatin auf die Ausscheidungsverhältnisse von Kreatin und Kreatinin zurückzuführen sind. Es ist ohne weiteres verständlich, daß die Kreatinwirkung um so intensiver sein muß, je länger der Kohlehydratstoffwechsel unter dem Einfluß des Kreatins steht. Stoffe, die die Ausscheidung des Kreatins oder seine Umwandlung in das stoffwechselinaktive Anhydrid Kreatinin veranlassen, bedingen den Verlust seiner Wirkung, die sich, wie schon mehrfach mitgeteilt, vor allem in der Hemmung der Glycogenolyse äußert. Hier bestehen engste Zusammenhänge mit den innersekretorischen Drüsen, die teilweise klinisch schon bekannt sind, deren Wirkungsweise aber noch nicht überall erklärt werden kann. Bekannt ist die Wirkung von Hypophysenhormonen, die eine Kreatinausscheidung bedingen. Die gleiche Wirkung des Thyroxins diente Brentano zur künstlichen Erzeugung der Kreatinurie. Nach Schittenhelm und Bühler verhindert die Keimdrüse die Ausscheidung von endogenem Kreatin im Harn, während Brentano durch Follikulin eine raschere Ausscheidung erzielte. Wir unternahmen bei einer stoffwechselgesunden Versuchsperson eine doppelte intravenöse Dextrosebelastung mit je 20 gr Dextrose. Schon allein dadurch war eine Steigerung der Blutkreatinwerte zu erreichen. Gaben wir nun gleichzeitig mit der Dextrose jedesmal noch 15 K. E. Proviron, so trat eine überraschend starke Kreatinausscheidung im Urin auf. (Abb. 20 und 21.) Das männliche Sexualhormon beschleunigte also in unserem Falle die Kreatinausscheidung ganz ungemein, wobei vor allem die große Menge des Kreatins auffiel. Ohne das Sexualhormon ergab sich ein normaler Ablauf der Zuckerkurve, der sich am besten dadurch kennzeichnen läßt, daß nach der zweiten Belastung keine erhebliche Erhöhung des Blutzuckers mehr eintrat, weil hier eine Unterstützung des endogenen Insulins durch ebenfalls endogenes Kreatin — die Blutkreatinwerte waren erhöht — stattfand. Im zweiten Falle beschleunigte das Proviron die Kreatinausscheidung. Es fiel also dessen insulinunterstützende Wirkung weg, und als Zeichen die-

ses Ausfalls resultiert die steile Zacke der Blutzuckerkurve bei der zweiten Belastung. Jahn erhielt mit dem weiblichen Sexualhormon Progynon ähnliche Ergebnisse. Bei bestehender Spontankreatinurie müssen sich die gleichen Befunde ergeben. Wie Abb. 22 zeigt, ergibt die doppelte Dextrosebelastung bei einer Patientin mit Spontankreatinurie eine sehr steil verlaufende Kurve. Gaben wir zu der Dextrose jedesmal 20 000 E. Progynon, so erreichte die Blutzuckerkurve schon bei viel niedrigeren Werten ihren Höhepunkt. Außerdem trat im ersten Falle eine Verstärkung der Spontankreatinurie von 250 mg auf 450 mg, im zweiten dagegen ein vollkommenes Verschwinden der Kreatinausscheidung im Urin ein. Es scheint also das Sexualhormon bei bestehender Kreatinurie die Ausscheidung zu hemmen, während es beim Gesunden, im Überschuß zugeführt, eine vermehrte Kreatinbildung aus Phosphagen verursacht.

Eine weitere Bestätigung der von Schittenhelm und Bühler geäußerten Ansicht, die Keimdrüse hemme die Ausscheidung endogenen Kreatins, bringt folgender, an der gleichen Patientin unternommener Versuch: Es wurde per os eine einmalige große Dosis von 10 gr Kreatin verabfolgt, da sich bei unseren früheren Versuchen zeigte, daß davon noch sehr viel als Kreatin zur Resorption kommt. Gleichzeitig erhielt die Versuchsperson am Versuchstage und an dem darauf folgenden Tage je 20 000 E. Progynon. Nur am ersten Tage (Abb. 23) erfolgte eine Ausscheidung von 3,89 gr, während an den folgenden Tagen einmal die bei bestehender Spontankreatinurie auf Kreatinzufuhr immer eintretende Mehrkreatinurie nicht nur ausblieb, sondern sogar auch die Spontankreatinurie bis auf innerhalb der Fehlergrenze der Bestimmungsmethode liegende Werte zurückging. Der Einfluß des Keimdrüsenhormons ist klar ersichtlich.

Die auf diesem Gebiete wichtigen Untersuchungen von Schittenhelm und Bühler sind an anderer Stelle besprochen worden.

Doppelte Dextrosebelastungen am Gesunden.

Abb. 20.

	N.	20'	40'	60'	90'	120'	150'
Injekt.-	20 gr Dextrose i. v.				20 gr Dextrose i. v.		
Bl.-Z. mg%	87	159	143	110	139	121	90
Kreatin. B.	1,8			5,1		3,8	2,0
Kr'inin. B.	70	75		161	134		69
Kreat. H.	0	21		77	19		10

Anstieg der Blutkreatinwerte.

Abb. 21.

	N.	20'	40'	60'	90'	120'	150'
Injekt.	20 g Dextr. + 15 E. Proviron			20 g Dextr. + 15. E. Proviron			
Bl.-Z. mg%	90	144	162	111	178	154	85
Kr'inin H. mgr.	1,0		3,2	5,8		2,1	0,82
Kreatin. H. mgr.	10	77	90	85		62	50
Kreatin. B. mg %	12	220	367	199		84	46

Starke Kreatinurie! Aceton im Urin +++.

Abb. 22.

	N.	20'	40'	60'	90'	120'	150'
Injekt. I	20 gr Dextrose i. v.			20 gr Dextrose i. v.			
Bl.-Z. mg%	90	133	159	124	181	146	87
Injekt II	20 g D. + 20000 E. Progynon			20 g D. + 20000 E. Progynon			
Bl.-Z. mg%	95	156	140	119	149	127	90

Doppelte Dextrosebelastung mit und ohne Progynon bei bestehender Spontankreatinurie.

Bei I Verstärkung, bei II Verschwinden der Spontankreatinurie.

Kreatinbelastung mit Progynon bei Spontankreatinurie.

Abb. 23.

Tag	Kreatinin	Kreatin	Belastung mit:
V.	790	3891,7	10 gr Kr. + 20000 E. Progynon
1	250	122	20000 M. E. Progynon
2	312	120	———
3	329	200	———
4	70	28	———
5	110	25	———

Kurze Zusammenfassung und klinische Betrachtung.

„Die Gegenwart hat zwingende Gründe dafür aufgezeigt, sich nicht nur für jenes assimilatorische und dissimilatorische Geschehen in der Leber zu interessieren, in der wir zwar prozentisch die größte Menge von Glycogen finden, sondern unter allen Geweben den Skeletmuskel in den Mittelpunkt des Kohlehydratverbrauchs zu stellen" (G. v. Bergmann). Diese Erkenntnis wurde vor allem durch die Aufdeckung der chemischen Vorgänge während der Muskelkontraktion und durch das Studium der diabetischen Stoffwechselstörung

gefördert. Rückt also die Muskulatur, allein schon durch ihren überwiegenden Anteil am gesamten Stoffwechsel des Körpers, in den Vordergrund der Betrachtung des Kohlehydratstoffwechsels, umfaßt die Muskelaktion fast alle uns über den Kohlehydratumsatz bekannten Vorgänge, so mußte das Studium des Muskelstoffwechsels und der vielseitigen auf ihn einwirkenden Einflüsse neue Einblicke in die Mechanismen der Zuckerverwertung im Organismus ergeben. Über das Stoffwechselgeschehen bei der Muskelkontraktion wurde an anderer Stelle berichtet. Die Untersuchungen von Bürger und Machwitz, Brentano und anderen deckten die Beziehungen des Kreatins, einer der Tätigkeitssubstanzen des Muskels, zum Kohlehydratstoffwechsel auf. Das Phosphagen zerfällt bei der Kontraktion in Kreatin und Phosphorsäure, die beim Normalen durch die bei der Milchsäurebildung freiwerdende Energie wieder zu Phosphokreatin resynthetisiert werden. Brentano und Jahn fanden die assimilationsfördernde, oxydationshemmende Wirkung des Kreatins, Brentano sah im Glycogenschwund durch Resynthesestörungen des Kreatins immer eine Kreatinurie. Viele Untersucher studierten den Einfluß des Guanidinabkömmlings auf den Kohlehydratstoffwechsel. Man fand die unter bestimmten Voraussetzungen insulinunterstützende Wirkung — unserer Ansicht nach nur in der Peripherie — im Sinne einer Förderung der Assimilation der Glukose zu Glycogen und der Hemmung der Glycogenolyse. Nach den Untersuchungen von Brentano hat das Kreatin nur sekundär einen Einfluß auf die Leber. Das Leberglycogen ist durch Kreatin nicht angreifbar. Jahn sah die insulinunterstützende Wirkung des Kreatins nur dann, wenn das Leberglycogen geschwunden war, während wir auch beim künstlich erhöhten Blutzucker des Normalen ein Absinken und damit eine Assimilation fanden. Es ergaben sich Beziehungen zum Ketonkörperstoffwechsel, die auch wieder verschieden gedeutet wurden. Ansteigen der Blutketonwerte deutet auf Glycogenolyse in der Leber, Insulin bewirkt unter anderem Verminderung dieser das Koma diabeticum erzeugenden Stoffe. Die Kreatinwirkung geht immer mit einer erheblichen Steigerung der Ketonwerte einher, in der Jahn die Funktion der Leber, eine Hypoglykaemie zu verhindern, erkennt. Brentano ist der Ansicht, daß die Ketonkörperbildung in der Leber von der Muskulatur diktiert wird; denn er sieht im Ansteigen der Blutketonwerte vor allem die Zeichen eines Eingreifens des Fettstoffwechsels, die auch schon unter normalen Bedingungen vor sich gehende Glycogen-Neogenie aus Fetten, da jeder Glycogenschwund in der Muskulatur auch von einem Ansteigen der Blutketonwerte begleitet wird. Erst sekundär, durch den großen Glycogenbedarf in der Muskulatur soll es dann zur Glycogenolyse in der Leber kommen. Da wir nachweisen konnten, daß eine Senkung des Blutzuckers durch Kreatin auch bei glycogenhaltiger Leber stattfindet, schließen wir aus der sich gleichzeitig einstellenden Erniedrigung der Milchsäurewerte und dem Ansteigen

der Blutketonkörper auf eine Assimilation in der Muskulatur, die zu einem so erheblichen Glycogenmangel führen kann, daß die Glyconeogenie aus Fett, wie aus dem erhöhten Ketonspiegel erkenntlich ist, zur Kompensation herangezogen werden muß.

Auch die durch Thyroxin hervorzurufende und die in der Schwangerschaft auftretende Kreatinurie können auf Störungen innerhalb des Muskelstoffwechsels bezogen werden.

Aber nicht nur auf ausgesprochene Krankheitsbilder lassen sich diese Ansichten anwenden, sondern auch auf viele Ermüdungszustände der Muskulatur, leichte Infekte, auf alle möglichen, zu Glycogenzerfall führenden Zustände und Maßnahmen. Alle Erkältungen und Gliederschmerzen, die bisher objektiver Grundlagen entbehrenden subjektiven Beschwerden beruhen höchstwahrscheinlich auf Zuständen, die wir auf Vorgänge innerhalb der Muskulatur zurückführen müssen. Es kommt zum Glycogenzerfall und zur Kreatinurie; damit ist eine vor allem in der Muskulatur lokalisierte Erschwerung des Glycogenaufbaus aus Glukose verbunden, die nicht durch Insulinmangel, sondern durch viele extrainsuläre Ursachen hervorgerufen ist. Hierher gehören die schlagartige Verschlechterung der Stoffwechsellage und des Befindens unter den Erscheinungen des Insulinmangels, wenn zu einem Diabetes plötzlich ein Infekt, eine Tuberkulose oder eine Schwangerschaft hinzukommen, ebenso wie die Besserung des subjektiven und objektiven Befindens unter einer vernünftigen Arbeitstherapie. Dieser „Symtomkomplex des Glycogenzerfalls in der Skelettmuskulatur" wird von Brentano als ein in ätiologischer Hinsicht vollkommen unspezifisches Phänomen gedeutet, das keineswegs irgendwie mit einem Insulinmangel zusammenzuhängen braucht. Zu dem gleichen Ergebnis kam Kostakow, der bei den verschiedensten Erkrankungen des Nervensystems die Kreatinurie fand, und daraus schloß, daß für ihr Auftreten eine einheitliche Ursache nicht verantwortlich gemacht werden könne.

So gewannen diese Untersuchungen des Kohlehydratstoffwechsels über neue therapeutische Erwägungen bei Diabetes mellitus hinaus weitgehend an klinischem Interesse. Daß durch die neuen Anschauungen die Bedeutung der Leber, der innersekretorischen Drüsen und ihrer Korrelationen für den Stoffwechsel in keiner Weise herabgemindert werden kann, ist selbstverständlich.

Zusammenfassung der Arbeit und der Ergebnisse.

1. Im ersten Teile der Arbeit wird ein Überblick über die Physiologie des Kohlehydrat- und des Kreatinstoffwechsels gegeben. Ferner werden die zur Kreatinurie führenden pathologischen Ereignisse im Organismus und die Einflüsse der innersekretorischen Drüsen auf den Kohlehydrat-Kreatinstoffwechsel beschrieben.

2. Die Injektion von 1 mg Adrenalin subkutan bedingt durch Aktivierung des diastatischen Ferments ein Ansteigen des Blutzuckers und der Milchsäure, während die Ketonkörper keine Vermehrung erfahren. Besteht aber, wie aus der Kreatinurie ersehen werden kann, ein pathologischer Glycogenzerfall, so kommt es durch die Adrenalinjektion, die auch noch eine Beseitigungsstörung der Ketonkörper bewirkt, nicht mehr zu dem erst beobachteten Milchsäureanstieg, sondern zu einem erheblichen Ansteigen der Ketonkörper, aus dem auf eine kompensatorische Neubildung von Glycogen aus Fetten geschlossen wird. Die Ketonkörper werden als Zwischenprodukte dieses Vorgangs aufgefaßt.

3. Es wird ein Versuch mitgeteilt, in dem bei einer Patientin mit Spontankreatinurie die auf Zufuhr von Kreatin sonst immer einsetzende Mehrkreatinurie ausbleibt. Eine doppelte Kreatinbelastung von 2 mal 2 gr intravenös veranlaßt eine Steigerung der Kreatin-Kreatininausscheidung mit auffälligen Unterschieden der Kreatininwerte bei den beiden Versuchen, die unmittelbar hintereinander vorgenommen wurden. Wurde mit der Kreatingabe jedesmal eine Injektion von 20 000 M. E. Progynon verbunden, so ging die Ausscheidung zwar zurück, der Urin wurde aber nie vollkommen kreatinfrei. Es ergaben also perorale und intravenöse Belastung erhebliche Unterschiede.

4. In Fällen von schwerem Diabetes mellitus wurde durch Kreatin eine Blutzuckersenkung von 50—100 mg % erreicht und auf eine Glycogenneubildung in der Muskulatur bei gleichzeitiger Hemmung der Glycogenolyse geschlossen. — Wir erhielten diese Senkung aber auch beim durch Dextrosebelastung erhöhten Blutzucker des Normalen, also bei einem völligen Fehlen des Leberglycogenschwundes. Hieraus erhellt die Tatsache, daß Kreatin das Leberglycogen unbeeinflußt läßt. Gleichzeitig damit ist eine Senkung der Milchsäurewerte zu beobachten, die auf die Hemmung der Glycogenolyse durch Kreatin bezogen wird. Der anfängliche Anstieg wird mit einer teilweisen Resynthese der Milchsäure nach dem M e y e r h o f ' schen Quotienten gedeutet. Der Glycogenverbrauch ist so groß, daß durch eine noch unbekannte Regulation die kompensatorische Glyconeogenie aus Fetten herangezogen wird, als deren Zwischenprodukte die im Blute gewaltig vermehrten Ketonkörper angesehen werden. Erst sekundär kommt es zur Ausschwemmung des Leberglycogens. Diese beim Diabetiker ebenfalls erfolgende Steigerung der komaerzeugenden Ketonkörper läßt eine therapeutische Verwendung des Kreatins allein nicht zu.

5. Dextrosebelastungen bei Diabetes zeigen die durch den Mangel endogenen Kreatins bedingte Verzögerung des Absinkens der Zuckerkurve. Diese insuffiziente Zuckerkurve kann durch zusätzliche Kreatininjektion zu einem normalen Verlauf gebracht werden.

Der gleiche Befund läßt sich beim Normalen mit verzögertem Rückgang der Zuckerwerte erheben.

6. Bei gleichzeitiger Darreichung von Insulin und Kreatin liegt bei leichtem Diabetes die Blutzuckerkurve bei höheren Werten, als wenn die Stoffe für sich allein wirken konnten. Diese Erscheinung wird auf eine durch den Glycogenmangel in der Peripherie eintretende Glycogenolyse in der Leber bezogen.

7. Beim Normalen mit künstlich erhöhtem Blutzucker liegt die Kurve für Insulin + Kreatin zwar unter der Kreatinkurve, aber weit über der Insulinkurve. Außerdem wird der bei Diabetes immer beobachtete gleichartige Verlauf der Insulin- und Kreatin-Zuckerkurve vermißt und eine weitgehende Angleichung an die Kreatinkurve gefunden, aus der auf eine in diesem Falle durch Kreatin eintretende Hemmung der Insulinwirkung geschlossen wird.

8. Bei vermehrter Glycogenolyse ist nicht nur die Verwertung der zugeführten Dextrose, sondern auch die Retention zugeführten Kreatins herabgesetzt, während sich bei gleicher Versuchsanordnung eine Kreatinanreicherung im Muskel durch Insulin erzielen läßt.

9. Es wird durch Versuche belegt, daß die Wirkung des endogenen und exogenen Kreatins weitgehend von den Ausscheidungsverhältnissen abhängig ist, die ihrerseits dem Einfluß der Sexualhormone unterworfen sind.

Methodik der Untersuchungen.

Die Versuchspersonen wurden während der Kreatinversuche fleischfrei ernährt und erhielten während dieser Zeit die in der II. Medizinischen Klinik bei Harnsäurebestimmungen zur Anwendung gelangende fleischfreie Diät. Die Versuche wurden erst begonnen, wenn der Urin der Versuchspersonen vollkommen kreatinfrei geworden war.

Während der die Blutzuckerbestimmungen in sich schließenden Versuche waren die Versuchspersonen außerdem bis zur Beendigung des Versuchs nüchtern, um die Einflüsse der Ernährung auszuschließen.

Kreatin- und Kreatininbestimmung: In drei 50-ccm-Kölbchen kommen zur Bestimmung des freien Kreatinins 0,2, 0,4, 0,6 ccm des filtrierten Urins. Dazu 1,5 ccm 1,2 %ige Pikrinsäurelösung und 0,5 ccm 10%ige Natronlauge. Das Gemisch bleibt sieben Minuten stehen, bis der tiefste Farbton erreicht ist, und dann werden die drei Kölbchen mit destilliertem Wasser bis zur Marke aufgefüllt und dann möglichst rasch am Pulfrich'schen Stufenphotometer abgelesen. Die Aufstellung der Eichkurve ging folgendermaßen vor sich: Es wurden die verschiedenen Punkte der Kurve durch Ver-

wendung von 0,05, 0,1, 0,15 usw., bis 1,0 ccm einer Lösung von 1 gr reinstem Kreatinin in 1000 ccm destilliertem Wasser bestimmt. Verwendet wurden zur Ablesung die 30-mm-Küvetten und das helle Grünfilter, nachdem Vorversuche ergeben hatten, daß dadurch die genauesten Ergebnisse gewährleistet waren. Aus den sich bei den drei Kölbchen ergebenden Ablesungswerten wurde der Durchschnitt genommen und dann auf 1 ccm umgerechnet. Dann wurde mit der Tagesmenge multipliziert und so die mg Kreatinin im 24-Stunden-Urin bestimmt. Die Bestimmung des Gesamtkreatinins erfolgte ähnlich. Zu 10 ccm Urin kamen in ein 20-ccm-Kölbchen 5 ccm n/1 Salzsäure. Darauf wurden die Kölbchen drei Stunden auf dem kochenden Wasserbad erhitzt, dann mit 5 ccm n/1 Natronlauge neutralisiert und bis zur Marke mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Dann kamen nach dem Abkühlen von dieser Mischung wieder 0,2, 0,4, 0,6 ccm in ein 50-ccm-Kölbchen und wurden in der gleichen Weise weiter behandelt wie bei der Bestimmung des freien Kreatinins. Auch die Berechnung war die gleiche, nur mußte wegen der doppelten Verdünnung noch mit 2 multipliziert werden.

Kreatin = (Gesamtkreatinin — Freies Kreatinin) . 1,16.

Die Bestimmung der Aceton- und β-Oxybuttersäurewerte erfolgte nach der Methode und mittels der von Lauersen angegebenen Apparatur. Auch hier wurde am Stufenphotometer abgelesen, nachdem eine Eichkurve empirisch und eine andere nach den Angaben von Urbach durch Berechnung der Extinktion aufgestellt worden war. Die beiden Kurven waren identisch, wodurch größte Genauigkeit der Ablesung gewährleistet wurde. Es kamen hier 30-mm-Küvetten und das helle Gelbfilter zur Anwendung. Die Blutzuckerbestimmungen wurden nach der Methode von Hagedorn-Jensen vorgenommen. Es wurden jedesmal zwei Bestimmungen gemacht und aus diesen die Mittelwerte berechnet. Die Milchsäure wurde nach der Mikromethode von Hinsberg und Ammon bestimmt, die sich als außerordentlich brauchbar erwies.

Wenn in dieser Arbeit immer „Ketonkörperwerte“ angegeben wurden, so stellen diese Zahlen das Additionsergebnis der Werte für Aceton und β-Oxybuttersäure dar.

Literaturverzeichnis.

Abderhalden, E. Med. Klin. 1929 I, 11.
— und S. Buadze, Hoppe-Seylers Z. **189**, 65 (1930).

Anselmino, K. J. und F. Hoffmann, Klin. Wsch. 1930 II, 1768. **29**, 1048, 1052 (1933).

Baur, Kuhn und Heckscher, Hoppe-Seylers Z. **141**, 68 (1924).

Beard, H., Kongreßzbl. inn. Med. **61**, 417, (1931).
— und B. O. Barnes, J. of biol. Chem. **94**, 49 (1931).

v. Bergmann, G., Funktionelle Pathologie, 2. Aufl. 1936 Berlin. Springer.
Neuenahrer Festschrift 1933, S. 58.

Beumer, H. und C. Iseke, Berl. klin. Wschr. 1920, 178.

Bißinger, E., E. J. Leßer und K. Zipf, klin. Wschr. 1923, 2233.

Brand, E. and Harris, Ber. Physiol. **65**, 401 (1933).

Brentano, C., Arch. f. exper. Path. **155**, 1 (1930). **155**, 21. **157**, 125. **163**, 156 (1931). **165**, 494.
Z. klin. Med. **120**, 249. **124**, 237, 265.
Klin. Wschr. 1933 I, 16, 448.
Med. Welt 1933, Nr. 5.
Dtsch. med. Wschr. Nr. 12, 1935, Nr. 10, 11, 27.
Z. exper. Med. **98**, 677 (1936).

Buadze, S., Z. exper. Med. **90**, 762 (1933).

Bühler, F., Z. exper. Med. **86**, 638, 650, (1933).

Bürger, M., Klin. Wschr. 1923 I, 33, 87.
Z. exper. Med. **2**, 262 (1919). **9**, 361 (1919). **12**, 1 (1921).
Kongreßzbl. inn. Med. 1922.
Dtsch. Arch. klin. Med. 480, 1922.

Bürger und H. Kramer, Z. exper. Med. **61**, 449 (1928).
— und Machwitz, Arch. f. exper. Path. **74**, 222.

Cahn und Houget, C. r. Soc. Biol. Paris **109**, (1932).

Chrometzka, F., Z. exper. Med. **86**, 483, (1933).

Cori, C. F., J. of Pharmakol. **21**, 377 (1923).

Dakin, H. D. and H. W. Dudley, J. of biol. Chem. **15**, 127 (1913).

Damblé, K. und A. Reuter, Z. Klin. Med. **125**, 690 (1933).

Edlbacher, Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologischen Chemie, 3. Auflage, Berlin u. Leipzig, de Gruyter.

Eggleton, P., Kongreßzbl. inn. Med. **71**, 321 (1933).

Eimer, K., Z. exper. Med. **74**, 738 (1930). **77**, 455 (1931).

Embden, G., Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, B. 8, S. 369, 1926.
Klin. Wschr. 1930, Nr. 29. 1937.
— und L. Norpoth, Hoppe-Seylers Z. 201, (1931).

Ernould, H., C. r. Soc. Biol. Paris 108, (1931).

Fiske and Subbarow, J. of biol. Chem. **81**, 629 (1929).

Geiger, E., Biochem. Z. **223**, 190 (1929). **243**, 160 (1931).

Gros, W., Z. klin. Med. **126**, 152 (1934).

Hagedorn-Jensen, Biochem. Z. **135**, (1923).

Henriques, V. und E. Lundsgaard, Biochem. Z. **236**, 219 (1931).

Hill, Long und Lupton, Proc. roy. Soc. Sce. 96, 438. **97**, 84 (1924).
— Mattison und Peabody, J. of biol. Chem. **72**, 679, 687 (1929).
— und O. Meyerhof, Erg. Physiol. **22**, 299 (1923).

Hinsberg und Ammon, Biochem. Z. **284**, 343 (1936).

Hoegler, F. und E. Zell, Z. exper. Med. **84**, 86 (1933).

Inouye, H., Hoppe-Seylers Z. **81**, 71 (1912).

Jahn, D., Dtsch. Arch. klin. Med. **177**, 121 (1935).
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1934, 455.
Klin. Wschr. 1930 II. 46, 2116, (1931).

Koplowitz, Z. klin. Med. **112**, 150, 584. **113**, 605.

Kostakow, S., Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 467 (1937), **178**, 284.
Klin. Wschr. 1934 I, 219.
— und A. Slauck, Dtsch. Arch. klin. Med. **175**, 25 (1933).

Laquer, F. und P. Meyer, Hoppe-Seylers Z. **124** 211 (1923).

Lauersen, F., Biochem. Z. **280**, 38.
Klin. Wschr. 15, Nr. 10, 339 (1935).

Lehnartz, E., Erg. Physiol. **35**, 885. (1932).
Med. Klin. 1936, Nr. 23, S. 761.

Lesser, E., J., Biochem. Z. **119**, 108 (1921). **103**, 1 (1920).

Lichtwitz, L., Klinische Chemie, 1930 Berlin, Verlag Julius Springer. II. Auflage.

Lohmann, K., Naturwiss. **19**, 160 (1931).
Biochem. Z. **227**, (1930). **241**, 51 (1931). **262**, 137, 152 (1933).

Lieben, F. und E. Asriel, Biochem. Z. 277, 12 Heft.

Lundsgaard, E., Biochem. Z. **217**, 162 (1930), **227**, 51 (1930), **233**, 322, (1931).

Mann, T., Biochem. Z. **231**, 33 (1931).

Mendel, B., W. Engel und Goldscheider, Klin. Wschr. 1925 I, 262.

Meyer, Dtsch. Arch. klin. Med. **134**, 219 (1929).

Meyerhoff, O., Die chemischen Vorgänge im Muskel. Berlin 1930.
— K. Lohmann und K. Meyer, Biochem. Z. **237**, (1931).
— E. Lundsgaard und H. Blaschko, Biochem Z. **236** (1931).

Milhorat, A. T., Dtsch. Arch. klin. Med. **174**, 487 (1933).

Minkowski, O., Arch. f. exper. Path. **31**, 97, 1893.

Mystkowsky, Biochemic. J. **26**, 910 (1932).

Nachmansohn, D., Biochem. Z. **196**, 73 (1928). **213**, 262, (1929).
Med. Klin. 1929, II, 1627.

Neubauer, O., Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. B. 5, S. 931 (1928).

Neuberg, C., Festschrift der K.-W.-Gesellschaft, Berlin 1926, S. 162.

Parnas, J. K., Biochem. Z. 239 (1931).

Pekelharing, C. A. und C. J. C. Hoogenhuyze, Hoppe-Seylers Z. **64**, 415 (1910).

Pekelharing, C. A., Biochem. Z. **75**, 207 (1911).

Querol, F. und A. Reuter, Z. exper. Med. **97**, 598, (1934).

Remen, L., Z. exper. Med. **80**, 238, (1932). **81**, 223, (1933).

Reuter, A., Z. exper. Med. **95**, 217, (1935).
Erg. Inn. Med. und Kinderheilk. **49**, (1935).

Rießer, O., Med. Klin. 1931 I, 5. Klin. Wschr. **36**, 1257, (1936).
— und C. Brentano, Arch. f. exper. Path. **155**, 1 (1930).

Roncato, A., Arch. de Sc. Biol. **5**, 308 (1924).

Schittenhelm, A. und F. Bühler, Z. exper. Med. **95**, 181 (1935),
95, 197. **95**, 206.

Schoo, A. G. und S. Boer, Nervenarzt **9**, 477 (1934).

Schrire, J. and Zwarenstein, Biochemic. J. **26**, 118 (1932).

Skutetzky, Dtsch. Arch. klin. Med. **103**, 423 (1911).

Staub, Verh. Ges. Verdgskrkh. 1932, 101.
Z. klin. Med. **93**, 123.

Terroine G. F. und Mitarbeiter, Ber. Physiol. **67**, 294, 1932.

Thomas, K. und M. H. G. Goerne, Hoppe-Seylers Z. **92**, 163 (1914),
104, 73 (1918).

Lebenslauf.

Ich, Friedrich Schleßmann, wurde am 5. März 1913 in Wiebelskirchen / Saar als Sohn des Oberregierungsbaurats Friedrich Schleßmann und seiner Gemahlin Elisabeth geboren. Ich besuchte vier Jahre die Volksschule in Wiebelskirchen, dann neun Jahre die Staatl. Oberrealschule zu Saarbrücken, wo ich im Februar 1932 die Reifeprüfung ablegte.

Ich bezog dann die Universität Freiburg, bestand dort im Oktober 1933 den I. und am 2. August 1934 den II. Teil der Medizinischen Vorprüfung. Während der Klinischen Semester war ich in München und bestand dort am 14. Dezember 1937 das Medizinische Staatsexamen.

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von September 1935 bis Dezember 1936 in der II. Medizinischen Universitätsklinik zu München.

Sie wurde angeregt durch Herrn Privatdozent Dr. A. Reuter, dem ich für seine freundlichen Bemühungen in der Auswahl der Versuchspersonen sowie für manchen wertvollen Rat zu größtem Dank verpflichtet bin. — Es ist mir eine angenehme Pflicht, dem Leiter des Laboratoriums der II. Medizinischen Klinik, Herrn Dr. ing. et med. K. Dirr, für die Bereitwilligkeit, mit der er mir seinen Rat und die Einrichtungen des Labors zur Verfügung stellte, meinen herzlichen Dank auszusprechen.

PILGER
DRUCK